

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evista 60 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține 60 mg clorhidrat de raloxifen, echivalent cu 56 mg raloxifen bază liberă.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză (149,40 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate albe, de formă eliptică.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Evista este indicată în tratamentul și prevenirea osteoporozei la femeile în postmenopauză. S-a demonstrat reducerea semnificativă a incidenței fracturilor vertebrale, dar nu și a celor de șold.

La determinarea opțiunii pentru Evista sau pentru alte tratamente, inclusiv estrogeni, la fiecare femeie în postmenopauză trebuie să fie luate în considerare simptomele de menopauză, efectele asupra țesuturilor uterin și mamar și riscurile și beneficiile cardiovasculare (vezi pct. 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, administrat oral, ce poate fi luat în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor. Dată fiind natura procesului patologic, Evista este destinată utilizării pe termen lung.

În general, se recomandă suplimente de calciu și vitamină D la femeile cu aport alimentar scăzut.

#### *Vârstnici*

La femeile vârstnice nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Insuficiența renală:*

Evista nu trebuie utilizată la pacientele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3). La pacientele cu insuficiență renală ușoară și medie, Evista va fi utilizată cu precauție.

#### *Insuficiența hepatică:*

Evista nu va fi utilizată la pacientele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți:*

Evista nu trebuie utilizată la copiii de orice vârstă. Nu există nicio utilizare relevantă a Evista la copii și adolescenți.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului enumerați la pct. 6.1.

Medicamentul nu trebuie folosit la femeile de vârstă fertilă (vezi pct. 4.6).

Evenimente de tip tromboembolism venos (TEV) activ sau în antecedente, incluzând tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tromboză venoasă retiniană.

Disfuncții hepatice, incluzând colestaza.

Disfuncții renale severe.

Hemoragiile uterine de etiologie neprecizată.

Evista nu trebuie folosită la paciențele cu semne sau simptome de cancer endometrial, deoarece siguranța tratamentului la acest grup de paciențe nu a fost studiată adecvat.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Raloxifenul se asociază cu un risc crescut de evenimente tromboembolice venoase, care este similar riscului raportat asociat cu tratamentele actuale de substituție hormonală. La paciențele cu risc pentru evenimente tromboembolice venoase de orice etiologie trebuie luat în considerare raportul risc-beneficiu. Evista trebuie întreruptă în eventualitatea unei boli sau condiții care impune o perioadă prelungită de imobilizare. Întreruperea tratamentului trebuie să aibă loc cât mai curând posibil în cazul unei boli, sau cu 3 zile înainte de începerea imobilizării. Tratamentul nu trebuie reinstituit înainte de rezolvarea condiției respective și înainte de mobilizarea completă a pacienței.

Într-un studiu la femei în postmenopauză cu boală coronariană cunoscută sau cu risc crescut de evenimente coronariene, față de placebo, raloxifenul nu a afectat incidența infarctului miocardic, a sindromului coronarian acut ce necesită spitalizare, a mortalității generale, incluzând mortalitatea generală de cauză cardiovasculară sau accident vascular cerebral. Totuși, în rândul femeilor tratate cu raloxifen, a existat o creștere a mortalității datorită accidentelor vasculare cerebrale. Incidența mortalității prin accident vascular cerebral a fost de 2,2 la 1000 femei pe an pentru raloxifen față de 1,5 la 1000 femei pe an pentru placebo (vezi pct. 4.8). Această observație trebuie avută în vedere atunci când se prescrie raloxifen femeilor în postmenopauză ce au antecedente de accident vascular cerebral sau alți factori semnificativi de risc de accident vascular cerebral, ca de exemplu accident ischemic tranzitor sau fibrilație atrială.

Nu există dovezi de proliferare endometrială. Orice sângerare uterină în cursul tratamentului cu Evista este neașteptată și trebuie investigată complet de către un specialist. Cele două diagnostice care se asociază cel mai frecvent cu hemoragia uterină în cursul tratamentului cu raloxifen au fost atrofia endometrială și polipii endometriali benigni. La femeile în postmenopauză care au primit tratament cu raloxifen timp de 4 ani, s-au raportat polipi endometriali benigni la 0,9% din paciențe, în comparație cu 0,3% la femeile care au primit placebo.

Raloxifenul este metabolizat în principal în ficat. Dozele unice de raloxifen la paciențe cu ciroză și insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) au produs concentrații plasmatice de raloxifen care au fost de aproximativ 2,5 ori mai mari decât cele de la grupul de control. Creșterea s-a corelat cu concentrațiile plasmatice ale bilirubinei totale. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea Evista la paciențe cu insuficiență hepatică. Dacă se observă valori mari în timpul tratamentului, vor trebui atent monitorizate bilirubina serică totală, gama-glutamil transferaza, fosfataza alcalină, ALAT și ASAT.

Date clinice limitate sugerează că, la paciențele cu istoric de hipertrigliceridemie indusă de estrogenii orali (>5,6 mmol/l), raloxifenul se poate asocia cu o creștere marcată a trigliceridelor plasmatice. La paciențele cu istoric medical de acest tip trebuie să se monitorizeze trigliceridele plasmatice pe parcursul tratamentului cu raloxifen.

Siguranța Evista la paciențele cu cancer mamar nu a fost studiată adecvat. Nu sunt disponibile date asupra utilizării concomitente a Evista și a agenților folosiți în tratamentul cancerului mamar incipient sau avansat. În consecință, Evista nu trebuie folosită pentru tratamentul și prevenirea osteoporozei decât după ce tratamentul cancerului mamar, inclusiv terapia adjuvantă, s-au încheiat.

Deoarece informațiile referitoare la siguranța administrării sistemice concomitente a raloxifenului și estrogenilor sunt limitate, această asociere nu este recomandată.

Evista nu este eficientă în diminuarea vasodilatației (bufeurilor) sau a altor simptome ale menopauzei asociate cu deficitul de estrogeni.

Evista conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbția la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă a antiacidelor care conțin carbonat de calciu și hidroxid de aluminiu sau de magneziu, nu afectează expunerea sistemică la raloxifen.

Administrarea concomitentă a raloxifenului și warfarinei nu modifică farmacocinetica niciuna dintre compuși. Totuși, s-au observat scăderi modeste ale timpului de protrombină, iar dacă raloxifenul este administrat concomitent cu warfarina sau cu alți derivați cumarinici, timpul de protrombină trebuie monitorizat. Efectele asupra timpului de protrombină pot să se instaleze în decurs de câteva săptămâni dacă tratamentul cu Evista este instituit la paciențe care se găsesc deja sub tratament anticoagulant cumarinic.

Raloxifenul nu are efect asupra farmacocineticii metilprednisolonului administrat în doză unică.

Raloxifenul nu afectează ASC la starea de echilibru a digoxinei.  $C_{\max}$  a digoxinei crește cu mai puțin de 5%.

Influența medicației asociate asupra concentrațiilor plasmatice ale raloxifenului a fost evaluată în studiile de prevenire și tratament. Produsele medicamentoase frecvent administrate concomitent au fost: paracetamol, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (cum ar fi acidul acetilsalicilic, ibuprofenul și naproxenul), antibiotice orale, antagoniști H1, antagoniști H2 și benzodiazepine. Nu au fost identificate efecte relevante clinic ale administrării concomitente ale acestor agenți asupra concentrațiilor plasmatice ale raloxifenului.

În programul de studii clinice a fost permisă utilizarea concomitentă a preparatelor estrogenice vaginale, dacă au fost necesare pentru tratamentul simptomelor de atrofie vaginală. În comparație cu placebo, la paciențele tratate cu Evista nu s-a constatat utilizare crescută.

*In vitro*, raloxifenul nu a interacționat cu legarea warfarinei, fenitoiniei sau tamoxifenului de proteinele plasmatice.

Raloxifenul nu trebuie administrat concomitent cu colestiramina (sau cu alte rășini schimbătoare de anioni), care reduc semnificativ absorbția și circuitul entero-hepatic al raloxifenului.

Concentrațiile maxime ale raloxifenului se reduc la administrarea concomitentă cu ampicilină. Totuși, întrucât gradul de absorbție și rata de eliminare ale raloxifenului nu sunt afectate, raloxifenul poate fi administrat concomitent cu ampicilina.

Raloxifenul crește modest concentrațiile globulinelor care leagă hormoni, inclusiv ale globulinelor care leagă steroizii sexuali (SHBG), ale globulinei care leagă tiroxina (TBG) și ale globulinei care leagă glucocorticoizii (CBG), cu creșteri corespunzătoare ale concentrațiilor totale ale hormonilor. Aceste creșteri nu afectează concentrațiile hormonilor liberi.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Evista se utilizează numai la femeile în postmenopauză.

Evista nu trebuie administrată femeilor aflate în perioadă fertilă. Dacă este administrat la femeia gravidă, raloxifenul poate afecta fătul. Dacă acest medicament este administrat din greșeală în cursul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în cursul administrării, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt (vezi pct. 5.3).

### Alăptare

Nu se cunoaște dacă raloxifenul/metaboliții raloxifenului se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. În consecință, utilizarea clinică a raloxifenului nu poate fi recomandată la femeile care alăptează. Evista poate să afecteze dezvoltarea sugarului.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Raloxifenul nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### *a.Rezumatul profilului de siguranță*

Cele mai importante reacții adverse din punct de vedere clinic raportate la femeile aflate în postmenopauză tratate cu Evista au fost evenimentele tromboembolice venoase (vezi pct. 4.4), care au avut loc la mai puțin de 1% dintre pacientele tratate.

### *b.Listă tabelară a reacțiilor adverse*

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse și frecvențele observate în studii privind prevenirea și tratamentul în care au fost implicate peste 13000 de femei în postmenopauză, împreună cu reacții adverse provenite din raportările de după punerea pe piață.. Durata tratamentului în aceste studii s-a întins de la 6 la 60 de luni. Majoritatea reacțiilor adverse nu au necesitat de obicei încetarea tratamentului.

Frecvențele pentru raportările de după punerea pe piață au fost calculate din studiile clinice controlate cu placebo (cuprinzând un total de 15234 de paciente, 7601 paciente tratate cu raloxifen 60 mg și 7633 paciente tratate cu placebo) efectuate la femeile în postmenopauză cu osteoporoză sau cu boală coronariană (BC) sau risc crescut pentru BC, fără comparație cu frecvențele evenimentelor adverse în grupurile tratate cu placebo.

În cadrul populației din studiile clinice pentru prevenirea osteoporozei, întreruperea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 10,7% din 581 paciente tratate cu Evista și la 11,1% din 584 paciente placebo. În cadrul populației din studiile clinice pentru tratamentul osteoporozei, întreruperea tratamentului din cauza oricărui eveniment advers a apărut la 12,8% din 2557 paciente tratate cu Evista și la 11,1% din 2576 paciente placebo.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000), foarte rare (<1/10000).

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b> <i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie <sup>a</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b> <i>Frecvente:</i> Cefalee, inclusiv migrenă <sup>a</sup> <i>Mai puțin frecvente:</i> Accidente vasculare cerebrale fatale
<b>Tulburări vasculare</b> <i>Foarte frecvente:</i> Vasodilatație (bufeuri) <i>Mai puțin frecvente:</i> Evenimente tromboembolice venoase, incluzând tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, tromboză venoasă retiniană, tromboflebită venoasă superficială, reacții tromboembolice arteriale <sup>a</sup>
<b>Tulburări gastrointestinale</b> <i>Foarte frecvente:</i> Simptome gastrointestinale <sup>a</sup> cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, dispepsie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> <i>Frecvente:</i> Erupții cutanate tranzitorii <sup>a</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> <i>Frecvente:</i> Crampe ale membrelor inferioare
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b> <i>Frecvente:</i> Simptome mamare ușoare <sup>a</sup> cum sunt durere, creștere în dimensiuni și sensibilitate
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> <i>Foarte frecvente:</i> Sindrom gripal <i>Frecvente:</i> Edeme periferice
<b>Investigații diagnostice</b> <i>Foarte frecvente:</i> creștere a tensiunii arteriale <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Termen(i) inclus(și) pe baza experienței de după punerea pe piață.

#### *c. Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În comparație cu pacientele cărora li s-a administrat placebo, apariția vasodilatației (bufeurilor) a fost modest crescută la pacientele tratate cu Evista (studiile clinice pentru prevenirea osteoporozei, 2 până la 8 ani postmenopauză, 24,3% Evista și 18,2% placebo; studiile clinice pentru tratamentul osteoporozei, vârsta medie 66 ani, 10,6% pentru Evista și 7,1% placebo). Această reacție adversă a apărut cel mai frecvent în primele 6 luni de tratament și rar de novo după acest interval.

Într-un studiu ce a inclus 10101 femei în postmenopauză cu boală coronariană documentată sau cu risc crescut de evenimente coronariene (RUTH), incidența vasodilatației (bufeuri) a fost de 7,8% în grupul de paciente tratate cu raloxifen și de 4,7% în grupul placebo.

În cadrul tuturor studiilor clinice cu raloxifen în tratamentul osteoporozei, controlate placebo, evenimentele tromboembolice venoase, incluzând tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară și tromboza venoasă retiniană, au apărut cu o frecvență de aproximativ 0,8% sau 3,22 cazuri pe 1000 ani pacient. La pacientele tratate cu Evista s-a observat un risc relativ de 1,60 (CI 0,95; 2,71), în comparație cu placebo. Riscul de eveniment tromboembolic a fost cel mai mare în primele patru luni de tratament. Tromboflebita venoasă superficială a apărut cu o frecvență mai mică de 1%.

În studiul RUTH, evenimentele tromboembolice venoase au apărut cu o frecvență de aproximativ 2,0% sau 3,88 cazuri la 1000 pacenți-ani în grupul tratat cu raloxifen și de 1,4% sau 2,70 cazuri la 1000 pacenți-ani în grupul placebo. Raportul de risc pentru toate evenimentele TEV în studiul RUTH a fost RR = 1,44 (1,06 - 1,95). Tromboflebita venoasă superficială a apărut cu o frecvență de 1% în grupul tratat cu raloxifen și 0,6% în grupul placebo.

În studiul RUTH, raloxifenul nu a influențat incidența accidentului vascular cerebral în comparație cu placebo. Totuși, în rândul femeilor tratate cu raloxifen, a existat o creștere a mortalității din cauza accidentelor vasculare cerebrale. Incidența mortalității prin accident vascular cerebral a fost de 2,2 la 1000 femei pe an pentru raloxifen față de 1,5 la 1000 femei pe an pentru placebo (vezi pct. 4.4). În timpul urmăririi cu o medie de 5,6 ani, 59 (1,2%) dintre femeile tratate cu raloxifen au murit din cauza unui accident vascular cerebral în comparație cu 39 (0,8%) dintre femeile tratate cu placebo.

O altă reacție adversă observată a fost apariția crampelor membrelor inferioare (5,5% pentru Evista, 1,9% pentru placebo în populația studiilor de prevenire și 9,2% pentru Evista, 6,0% pentru placebo în populația studiilor de tratament al osteoporozei).

În studiul RUTH, crampele membrelor inferioare au fost observate la 12,1% dintre pacientele tratate cu raloxifen și la 8,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo.

Sindromul gripal a fost raportat de 16,2% dintre pacientele tratate cu Evista și de 14,0% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo.

A fost constatată și o altă modificare, care nu a fost semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ), dar care a manifestat o semnificativă tendință de dependență de doză. Ea a fost reprezentată de edemele periferice, care au apărut la populația studiilor de prevenire cu frecvența de 3,1% pentru Evista și de 1,9% pentru placebo, iar în populația studiilor de tratament cu frecvența de 7,1% pentru Evista și de 6,1% pentru placebo.

În studiul RUTH, edemele periferice au apărut la 14,1% dintre pacientele tratate cu raloxifen și 11,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, ceea ce a fost semnificativ statistic.

În studiile clinice controlate cu placebo privind tratamentul cu raloxifen al osteoporozei, în cursul tratamentului cu raloxifen s-a raportat scăderea ușoară (6-10%) a numărului de trombocite.

Au fost raportate cazuri rare de creșteri moderate ale ASAT și/sau ALAT, în care nu s-a putut exclude o relație cauzală cu raloxifenul. La pacientele cu placebo a fost consemnată o frecvență similară a acestor creșteri.

Într-un studiu (RUTH) la femei în postmenopauză cu boală coronariană documentată sau cu risc crescut de evenimente coronariene, a apărut suplimentar o reacție adversă de litiază biliară la 3,3% dintre pacientele tratate cu raloxifen și la 2,6% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo. Frecvența colecistectomiilor în grupul tratat cu raloxifen (2,3%) nu a fost semnificativ statistic diferită de cea a grupului placebo (2,0%).

Evista (n = 317) a fost comparată cu tratamentul hormonal de substituție (THS) continuu combinat (n = 110) sau ciclic (n = 205) în câteva studii clinice. Incidența simptomelor mamare și a hemoragiilor uterine la femeile tratate cu raloxifen a fost semnificativ mai mică decât la femeile tratate cu oricare din formele de THS.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

În unele studii clinice, au fost administrate doze zilnice de până la 600 mg timp de 8 săptămâni și de 120 mg timp de 3 ani. Nu s-au raportat cazuri de supradozaj al raloxifenului în studiile clinice.

La adulți, simptome de tip crampe ale membrelor inferioare sau amețeala au fost raportate la pacienți care au luat mai mult de 120 mg într-o singură administrare.

În supradozări accidentale la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, doza maximă raportată a fost de 180 mg. La copii, simptomele supradozajului accidental au inclus ataxie, amețeală, vărsături, erupții cutanate, diaree, tremor, bufeuri și creșteri ale fosfatazei alcaline.

Cea mai mare supradoză a fost de aproximativ 1,5 grame. Nu au fost raportate decese asociate supradozajului.

Nu există un antidot specific al clorhidratului de raloxifen.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Modulator Selectiv al Receptorilor Estrogenici (MSRE). Cod ATC: G03XC01

#### Mecanism de acțiune și efect farmacodinamic

Ca modulator selectiv al receptorului de estrogen (MSRE), raloxifenul are activități selective agoniste sau antagoniste asupra țesuturilor responsive la estrogeni. El acționează ca agonist asupra țesutului osos și parțial asupra metabolismului colesterolului (scăderea colesterolului total și LDL), dar nu și în hipotalamus sau în țesuturile uterine sau mamare.

Ca și acțiunile estrogenilor, acțiunile biologice ale raloxifenului sunt mediate de legarea cu înaltă afinitate de receptorii estrogenici și de reglarea expresiei genice. Această legare determină expresia diferențiată a unor multiple gene reglate de estrogeni, în diferite țesuturi. Datele sugerează că receptorul estrogenic poate să regleze expresia genelor pe cel puțin două căi distincte, care au specificitate de ligand, țesut și/sau genă.

#### *a) Efecte osoase*

Scăderea disponibilității estrogenilor care apare la menopauză duce la creșteri marcate ale resorbției osoase, pierderi osoase și risc de fracturi. Pierderea de substanță osoasă este deosebit de rapidă în primii 10 ani după menopauză, când creșterea compensatorie a formării de os este inadecvată și nu poate compensa pierderile resorbitive. Alți factori de risc care pot să ducă la apariția osteoporozei includ menopauza precoce; osteopenia (cel puțin 1 DS sub masa osoasă maximă); constituția somatică gracilă; originea etnică caucaziană sau asiatică; istoricul familial de osteoporoză. Terapiile de substituție inhibă în general resorbția osoasă excesivă. La femeile în postmenopauză care au osteoporoză, Evista reduce incidența fracturilor vertebrale, păstrează masa osoasă și crește densitatea minerală osoasă (DMO).

Pe baza acestor factori de risc, prevenirea osteoporozei cu Evista este indicată la femeile care se află în primii zece ani de la instalarea menopauzei, cu DMO al coloanei vertebrale între 1,0 și 2,5 DS sub valoarea medie a populației tinere normale, ținând seama de riscul lor ridicat de fracturi osteoporotice pe parcursul vieții. De asemenea, Evista este indicată în tratamentul osteoporozei sau osteoporozei diagnosticate la femeile cu DMO al coloanei vertebrale cu 2,5 DS sub valoarea medie a populației tinere normale și/sau cu fracturi vertebrale, indiferent de DMO.

i) Incidența fracturilor. Într-un studiu la 7705 femei în postmenopauză, cu vârsta medie de 66 de ani și cu osteoporoză sau osteoporoză cu o fractură existentă, tratamentul cu Evista timp de 3 ani a redus incidența fracturilor vertebrale cu 47% (RR 0,53, ÎI 0,35, 0,79;  $p < 0,001$ ) și, respectiv, cu 31% (RR 0,69, ÎI 0,56, 0,86;  $p < 0,001$ ). Pentru a preveni una sau mai multe fracturi vertebrale, 45 de femei cu osteoporoză sau 15 femei cu osteoporoză și o fractură existentă ar fi necesar să fie tratate cu Evista timp de 3 ani. Tratamentul cu Evista timp de 4 ani a redus frecvența fracturilor vertebrale cu 46% (RR 0,54, ÎI 0,38, 0,75) și, respectiv, cu 32% (RR 0,68, ÎI 0,56, 0,83) la pacientele cu osteoporoză sau cu osteoporoză cu o fractură vertebrală existentă. Exclusiv în cel de-al patrulea an, Evista a redus riscul de o nouă fractură vertebrală cu 39% (RR 0,61, ÎI 0,43, 0,88). Din al 4-lea până în cel de-al 8-lea



an, pacientelor li s-a permis utilizarea concomitentă de bifosfonați, calcitonină și fluoruri și toate pacientele din acest studiu au primit suplimente de calciu și vitamină D.

În studiul RUTH, drept criteriu secundar final de evaluare, s-a sumat numărul total de fracturi clinice. Evista a redus incidența fracturilor clinice la nivel vertebral cu 35% față de placebo (RR 0,65, ÎI 0,47-0,89). Este posibil ca aceste rezultate să fi fost influențate de diferențele inițiale ale DMO și de fracturile vertebrale. Pe întreaga durată a studiului a fost permisă utilizarea concomitentă a altor medicații cu acțiune la nivelul osului.

ii) Densitatea Minerală Osoasă (DMO): Eficacitatea Evista administrat o dată pe zi la femeile în postmenopauză, în vârstă de până la 60 de ani, cu sau fără uter, a fost stabilită pe parcursul unei perioade de tratament de doi ani. Femeile erau în postmenopauză de 2 până la 8 ani. Trei studii au inclus 1764 femei în postmenopauză care au fost tratate cu Evista și calciu sau cu placebo suplimentat cu calciu. Într-unul din aceste studii femeile suferiseră anterior o histerectomie. Evista a produs creșteri semnificative ale densității osoase la nivelul șoldului și al coloanei vertebrale, precum și ale masei minerale totale a corpului, în comparație cu placebo. Această creștere a fost în general o creștere cu 2% a DMO în comparație cu placebo. O creștere similară a DMO s-a constatat la populația tratată ce a primit Evista timp de până la 7 ani. În studiile de profilaxie, procentul de subiecte care au avut creștere sau descreștere a DMO în cursul terapiei cu raloxifen a fost: pentru coloană 37% scădere și 63% creștere; iar pentru șold total 29% scădere și 71% creștere.

iii) Cinetica calciului. Evista și estrogenii afectează asemănător remodelarea osoasă și metabolismul calciului. Evista s-a asociat cu resorbția redusă a osului și cu o deplasare medie pozitivă în balanța de calciu de 60 mg pe zi, datorată în primul rând scăderii pierderilor urinare de calciu.

iv) Histomorfometrie (calitatea osului). Într-un studiu care a comparat Evista cu estrogenii, osul de la paciente tratate cu oricare din cele două medicamente a fost normal histologic, fără semne de defecte de mineralizare, os întretesut sau fibroză medulară.

Raloxifenul scade resorbția osoasă; acest efect asupra oaselor se manifestă prin reduceri ale concentrațiilor plasmatice și urinare ale markerilor turnover-ului osos, scăderea resorbției osoase bazate pe studiile cineticii calciului marcat radioactiv, creșteri ale DMO și scăderi ale frecvenței fracturilor.

#### *b) Efecte asupra metabolismului lipidic și riscului cardiovascular*

Studiile clinice au arătat că o doză de 60 mg pe zi de Evista a scăzut semnificativ colesterolul total (3% până la 6%) și LDL-colesterolul (4% până la 10%). Femeile cu cele mai mari concentrații inițiale de colesterol au avut cele mai mari scăderi. Concentrațiile HDL-colesterolului și ale trigliceridelor nu s-au modificat semnificativ. După 3 ani de tratament, Evista a scăzut fibrinogenul (6,71%). În studiul de tratament al osteoporozei, semnificativ mai puține paciente tratate cu Evista au necesitat inițierea unui tratament hipoliemiant, în comparație cu placebo.

Tratamentul cu Evista timp de 4 ani nu a afectat semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare la pacientele înrolate în studiul tratamentului osteoporozei. Similar, în studiul RUTH, raloxifenul nu a afectat incidența infarctului miocardic, a sindromului coronarian acut spitalizat, a accidentului vascular cerebral, inclusiv a mortalității generale de origine cardiovasculară, față de placebo (vezi pct. 4.4 pentru creșterea riscului de accident vascular cerebral fatal).

Riscul relativ al evenimentelor tromboembolice venoase observate în cursul tratamentului cu raloxifen a fost 1,60 (ÎI 0,95; 2,71) în comparație cu placebo și 1,0 (ÎI 0,3; 6,2) în comparație cu estrogenii sau cu tratamentul hormonal de substituție. Riscul unui eveniment tromboembolic a fost mai mare în primele patru luni de tratament.

#### *c) Efectele asupra endometrului și planșeului pelvin*

În studiile clinice, Evista nu a stimulat endometrul uterin postmenopauzal. În comparație cu placebo, raloxifenul nu s-a asociat cu mici sângerări, hemoragii vaginale sau hiperplazie endometrială. Au fost

evaluate aproape 3000 de examinări ecografice transvaginale (TVU) de la 831 de femei din toate grupurile de dozaj. Femeile tratate cu raloxifen au avut constant o grosime a endometrului care nu a putut fi distinsă de cea din grupul placebo. După 3 ani de tratament, la 1,9% din 211 femei tratate cu raloxifen 60 mg/zi s-a observat prin TVU o creștere cu cel puțin 5 mm a grosimii endometrului, în comparație cu aceeași creștere la 1,8% din cele 219 femei care au primit placebo. Nu au fost diferențe între grupurile cu raloxifen și placebo în privința incidenței sângerărilor uterine raportate.

Biopsiile endometriale recoltate după șase luni de tratament cu Evista 60 mg pe zi au evidențiat endometru neproliferativ la toate pacientele. Adicional, într-un studiu cu de 2,5 ori doza zilnică recomandată de Evista, nu au existat dovezi de proliferare endometrială și nu au existat creșteri ale volumului uterin.

În studiul de tratament al osteoporozei, grosimea endometrului a fost evaluată anual la un subset al populației studiului (1644 paciente), timp de 4 ani. Dimensiunile grosimii endometrului la femeile tratate cu Evista nu au diferit de nivelul inițial după 4 ani de tratament. Nu au existat diferențe între femeile tratate cu Evista și cu placebo în privința frecvenței sângerărilor vaginale (mici sângerări) sau scurgerilor vaginale. Mai puține femei tratate cu Evista decât cu placebo au necesitat intervenție chirurgicală pentru prolaps uterin. Informațiile cu privire la siguranța administrării după 3 ani de tratament în 3 studii dublu orb, controlate placebo, cu raloxifen sugerează că raloxifenul nu crește relaxarea planșeului pelvin sau intervențiile chirurgicale la nivelul planșeului pelvin.

După 4 ani, raloxifenul nu a crescut riscul de cancer endometrial sau ovarian. La femeile în postmenopauză care au primit tratament cu raloxifen timp de 4 ani, polipii endometriali benigni au fost raportați la 0,9% din cazuri, față de 0,3% la femeile care au primit tratament placebo.

#### *d) Efectele asupra țesutului mamar*

Evista nu stimulează țesutul mamar. În cadrul tuturor studiilor controlate placebo, Evista nu a putut fi deosebită de placebo în privința frecvenței și severității simptomelor mamare (absența edemului, sensibilizării dureroase și a durerii mamare).

În cursul celor 4 ani ai studiului clinic de tratament al osteoporozei (implicând 7705 paciente), în comparație cu placebo, tratamentul cu Evista a redus riscul de cancer mamar total cu 62% (RR 0,38; ÎI 0,21, 0,69), riscul de cancer mamar invaziv cu 71% (RR 0,29, ÎI 0,13, 0,58) și riscul de cancer mamar invaziv pozitiv pentru receptorul de estrogen (RE) cu 79% (RR 0,21, ÎI 0,07, 0,50). Evista nu a avut efect asupra cancerelor mamare cu RE negativ. Aceste observații susțin concluzia că raloxifenul nu are activitate agonistă estrogenică intrinsecă în țesutul mamar.

#### *e) Efectele asupra funcției cognitive*

Nu au fost constatate reacții adverse asupra funcției cognitive.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

Raloxifenul este absorbit rapid după administrarea orală. Se absoarbe aproximativ 60% dintr-o doză orală. Glucuronidarea presistemică este intensă. Biodisponibilitatea absolută a raloxifenului este 2%. Timpul de atingere a concentrației și biodisponibilității plasmatice maxime este în funcție de metabolizarea sistemică și de ciclul entero-hepatic al raloxifenului și al metaboliților săi glucuronidați.

### **Distribuție**

Raloxifenul este distribuit extensiv în organism. Volumul de distribuție nu este dependent de doză. Raloxifenul este puternic legat de proteinele plasmatice (98-99%).

## **Biotransformare**

Raloxifenul suferă o metabolizare extensivă în glucuronoconjugăți la primul pasaj hepatic: raloxifen-4'-glucuronid, raloxifen-6-glucuronid și raloxifen-6, 4'-glucuronid. Nu au fost detectați alți metaboliți. Raloxifenul reprezintă mai puțin de 1% din concentrațiile combinate ale raloxifenului și metaboliților glucuronidați. Concentrațiile raloxifenului sunt menținute prin reciclare enterohepatică, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică de 27,7 ore.

Rezultatele obținute cu doze orale unice de raloxifen anticipează farmacocinetica dozelor multiple. Creșterea dozelor de raloxifen rezultă în creșterea mai puțin decât proporțională a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC).

## **Eliminare**

Cea mai mare parte a unei doze de raloxifen și a metaboliților glucuronidați se excretă în decurs de 5 zile și se regăsește în primul rând în fecale, mai puțin de 6% excretându-se în urină.

## **Populații speciale**

Insuficiența renală - Mai puțin de 6% din doza totală se elimină prin urină. Într-un studiu de farmacocinetică populațională, scăderea cu 47% a clearance-ului creatininei ajustat pentru masa non-lipidică a corpului a rezultat în scăderea cu 17% a clearance-ului raloxifenului și scăderea cu 15% a clearance-ului conjugatilor raloxifenului.

Insuficiența hepatică - Farmacocinetica unei doze unice de raloxifen la pacienți cu ciroză și insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) a fost comparată cu cea de la persoane sănătoase. Concentrațiile plasmatice ale raloxifenului au fost de aproximativ 2,5 ori mai mari decât la lotul de control și s-au corelat cu concentrațiile bilirubinei.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Într-un studiu de carcinogenitate la șobolani, cu durată de 2 ani, la femelele tratate cu doză mare (279 mg/kg și zi), s-a observat o creștere a tumorilor ovariene cu origine în celulele granuloase/tecale. Expunerea sistemică (ASC) la raloxifen în acest grup a fost de aproximativ 400 ori cea de la femele în postmenopauză la care se administrează doza de 60 mg. Într-un studiu de carcinogenitate la șoareci, cu durată 21 de luni, a existat o incidență crescută a tumorilor testiculare cu celule interstițiale și a adenoamelor și adenocarcinoamelor prostatice la masculii cărora li s-au administrat 41 sau 210 mg/kg și a leiomioblastoamelor la masculii cu 210 mg/kg. La șoarecii femele, incidența crescută a tumorilor ovariene la animalele cărora li s-au administrat 9 până la 242 mg/kg (de 0,3 până la 32 ori ASC de la om) a inclus tumori benigne și maligne cu origine în celulele granuloase/tecale și tumori benigne de origine celulară epitelială. Femelele de rozătoare din aceste studii au fost tratate în cursul vieții reproductive, atunci când ovarele lor erau funcționale și foarte responsive la stimularea hormonală. Spre deosebire de ovarele înalt responsive din acest model la rozătoare, ovarul uman după menopauză este relativ neresponsiv la stimularea hormonală reproductivă. Raloxifen nu a fost genotoxic în niciuna dintre bateriile extensive de sisteme de teste care au fost aplicate.

Efectele reproductive și de dezvoltare observate la animale sunt concordante cu profilul farmacologic cunoscut al raloxifenului. La doze de 0,1 până la 10 mg/kg și zi la femelele de șobolan, raloxifenul a perturbat ciclurile estrale ale femelelor de șobolan în cursul tratamentului, dar nu a întârziat acuplările fertile după terminarea tratamentului și numai marginal a redus numărul de pui dintr-o naștere, a crescut durata gestației și a modificat etapele de timp ale evenimentelor dezvoltării neonatale. Atunci când a fost administrat în perioada de preimplantare, raloxifenul a întârziat și perturbat implantarea embrionului, rezultând o gestație prelungită și reducerea numărului de pui dintr-o naștere, dar dezvoltarea puilor până la înțârcare nu a fost afectată. Studiile de teratogenitate s-au efectuat la iepuri și șobolani. La iepuri s-au constatat avorturi și o mică rată de defecte septale ventriculare ( $\geq 0,1$  mg/kg)

și hidrocefalie ( $\geq 10$  mg/kg). La șobolani au survenit retardarea dezvoltării fetale, coaste ondulate și cavitație renală ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloxifenul este un antiestrogenic potent în uterul de șobolan și a împiedicat creșterea tumorilor mamare dependente de estrogeni la șobolani și șoareci.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul:

Povidonă

Polisorbat 80

Lactoză anhidră

Lactoză monohidrat

Crospovidonă

Stearat de magneziu

#### Film:

Dioxid de titan (E 171)

Polisorbat 80

Hipromeloză

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original. A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele de Evista sunt ambalate în blistere din PVC/PVDC sau în flacoane din polietilenă de înaltă densitate. Cutiile cu blistere conțin 14, 28 sau 84 comprimate. Flacoanele conțin 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Franța

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/073/001  
EU/1/98/073/002  
EU/1/98/073/003  
EU/1/98/073/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 5 August 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 August 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

ZZ luna AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

INPHARMASCI  
ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies  
1 rue de Nungesser  
59121 Prouvy  
Franța

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

- **Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.**

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI, CUTIA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EVISTA 60 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de raloxifen

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 60 mg clorhidrat de raloxifen, echivalent cu 56 mg raloxifen

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original.  
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/073/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Evista

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional cu identificatorul unic inclus.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU COMPRIMATE FILMATE ÎN BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EVISTA 60 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de raloxifen

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 60 mg clorhidrat de raloxifen, echivalent cu 56 mg raloxifen

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru mai multe informații

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original. A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/073/001 14 comprimate filmate  
EU/1/98/073/002 28 comprimate filmate  
EU/1/98/073/003 84 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Evista

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional cu identificatorul unic inclus.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER (TOATE AMBALAJELE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EVISTA 60 mg comprimate filmate  
Clorhidrat de raloxifen

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SUBSTIPHARM

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot {număr}

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Evista 60 mg comprimate filmate**

Clorhidrat de raloxifen

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Evista și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Evista
3. Cum să luați Evista
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Evista
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Evista și pentru ce se utilizează**

Evista conține substanța activă clorhidrat de raloxifen.

Evista este utilizată pentru tratarea și prevenirea osteoporozei la femeile în postmenopauză. Evista reduce riscul de fracturi vertebrale la femeile cu osteoporoză în postmenopauză. Nu s-a demonstrat o reducere a riscului de fracturi de șold.

Cum acționează Evista

Evista aparține unui grup de medicamente ne hormonale denumit modulatori selectivi ai receptorului de estrogen (MSRE). Atunci când femeile ajung la menopauză, cantitatea de estrogen, hormonul sexual feminin, scade. După menopauză, Evista imită unele din efectele utile ale estrogenului.

Osteoporoza este o boală care face ca oasele dumneavoastră să devină subțiri și fragile - această boală este frecventă la femei mai ales după menopauză. Cu toate că la început poate să nu aibă simptome, osteoporoza vă predispune la fracturi ale oaselor, în special ale coloanei vertebrale, șoldurilor și ale încheieturilor mâinii și poate să producă dureri de spate, scădere în înălțime și încovoierea spatelui.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Evista**

#### **Nu luați Evista:**

- Dacă sunteți sau ați fost tratată pentru cheaguri de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă), la nivelul plămânilor (embolie pulmonară) sau la nivelul ochilor (tromboză venoasă retiniană).
- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la raloxifen sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă există încă posibilitatea să rămâneți gravidă, Evista poate dăuna copilului dumneavoastră nenăscut.



- Dacă aveți o boală de ficat (exemplele de boli de ficat includ ciroza, insuficiența hepatică ușoară sau icterul colestatic).
- Dacă aveți insuficiență renală severă.
- Dacă aveți orice fel de sângerare vaginală neexplicată. Aceasta trebuie investigată de către medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți cancer uterin activ, pentru că nu există suficiente date cu privire la utilizarea Evista la femeile cu această boală.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Evista, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Dacă sunteți imobilizată pentru un anumit timp. Exemplele de imobilizare includ să fiți în scaun cu roțile, să fie nevoie să fiți internată într-un spital sau să stați în pat pe parcursul recuperării după o operație sau o boală neașteptată deoarece acestea pot crește riscul de formare a cheagurilor de sânge (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară sau tromboză venoasă retiniană).
- Dacă ați avut un accident cerebrovascular (de exemplu accident vascular cerebral), sau dacă doctorul dumneavoastră v-a spus că aveți risc crescut de a avea unul.
- Dacă aveți o boală de ficat.
- Dacă aveți cancer de sân, deoarece nu există suficientă experiență privind utilizarea Evista la femeile cu această boală.
- Dacă vi se administrează tratament oral estrogenic.

Este puțin probabil ca Evista să determine sângerare vaginală. Ca urmare, orice sângerare vaginală ce apare atunci când luați Evista este neașteptată. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a investiga acest eveniment.

Evista nu tratează simptomele postmenopauzei, cum ar fi bufeurile.

Evista scade colesterolul total și LDL-colesterolul (colesterolul „rău”). În general, ea nu modifică trigliceridele sau HDL-colesterolul (colesterolul „bun”). Cu toate acestea, dacă ați luat anterior estrogeni și ați avut creșteri extreme ale trigliceridelor trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Evista.

### **Evista conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la lactoză, un tip de zahăr, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

### **Evista împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Dacă utilizați digitalice pentru inimă sau anticoagulante cum este warfarina pentru subțierea sângelui, ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice dozele acestor medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați colestiramină care este utilizată în principal ca medicament pentru scăderea lipidelor, deoarece este posibil ca Evista să nu acționeze la fel de bine.

### **Sarcina și alăptarea**

Evista este destinată utilizării de către femeile în postmenopauză și nu trebuie să fie luată de femeile care pot încă avea un copil. Evista poate dauna copilului dumneavoastră nenăscut.

Nu luați Evista dacă alăptați pentru că poate fi eliminată în laptele matern.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Evista nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

### 3. Cum să luați Evista

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Doza este de un comprimat pe zi. Nu are importanță în ce moment al zilei luați comprimatul, dar luând comprimatul în fiecare zi la aceeași oră vă va ajuta să vă amintiți să-l luați. Puteți să-l luați cu sau fără alimente.

Comprimatele sunt pentru administrare orală.

Înghițiți comprimatul întreg. Dacă doriți puteți să-l luați cu un pahar cu apă. Nu spargeți sau zdrobiți comprimatul înainte de a-l lua. Un comprimat rupt sau strivit poate avea un gust rău și există posibilitatea să primiți o doză incorectă.

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați să luați Evista. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să luați suplimente de calciu și vitamina D.

#### **Dacă luați mai mult Evista decât trebuie**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă luați mai mult Evista decât trebuie puteți avea crampe musculare la nivelul picioarelor și amețeli.

#### **Dacă uitați să luați Evista**

Luați comprimatul imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să mai luați Evista**

Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Este important să continuați să luați Evista atâta timp cât medicul dumneavoastră vă prescrie medicamentul, Evista poate trata sau preveni osteoporoza doar dacă continuați să luați comprimatele.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse constatate cu Evista au fost ușoare.

Cele mai frecvente reacții adverse (afectează mai mult de 1 utilizator din 10) sunt:

- Bufeuri (vasodilatație)
- Sindrom gripal
- Simptome gastrointestinale cum sunt greață, vărsături, durere abdominală și neplăcere a stomacului (dispepsie)
- Tensiune arterială crescută

Reacțiile adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100) sunt:

- Dureri de cap, inclusiv migrenă
- Crampe ale picioarelor
- Umflare a mâinilor și picioarelor (edeme periferice)
- Calculi biliari
- Erupții trecătoare pe piele
- Simptome ușoare ale sânilor, cum sunt durere, mărire și sensibilitate a sânilor.

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000) sunt:

- Risc crescut de cheaguri de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă)
- Risc crescut de cheaguri de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar)
- Risc crescut de cheaguri de sânge la nivelul ochilor (tromboză venoasă retiniană)
- Pielea din jurul venelor este roșie și dureroasă (tromboflebită venoasă superficială)
- Cheag de sânge într-o arteră (de exemplu accident vascular cerebral, inclusiv risc crescut de deces printr-un accident vascular cerebral)
- Scădere a numărului de plachete din sânge

În cazuri rare în cursul tratamentului cu Evista pot să crească concentrațiile sanguine ale enzimelor hepatice.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Evista**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați în ambalajul original. Nu congelați.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Evista**

- Substanța activă este clorhidratul de raloxifen. Fiecare comprimat de Evista conține 60 mg de clorhidrat de raloxifen, care este echivalent cu 56 mg de raloxifen.

- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: Povidonă, polisorbat 80, lactoză anhidră, lactoză monohidrat, crospovidonă, stearat de magneziu.

Învelișul comprimatului: Dioxid de titan (E 171), polisorbat 80, hipromeloză, macrogol 400.

### **Cum arată Evista și conținutul ambalajului**

Evista se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albă, ovale. Ele sunt ambalate în blistere sau în flacoane din plastic. Cutiile cu blistere conțin 14, 28 sau 84 comprimate. Flacoanele conțin 100 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

SUBSTIPHARM, 24 rue Erlanger, 75016 Paris, Franța.

### **Fabricantul**

INPHARMASCI, ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies, 1 rue de Nungesser, 59121 Prouvy, Franța.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/ Belgien**

SUBSTIPHARM  
Tél/Tel: 080077098

**България**

SUBSTIPHARM  
Тел.: +33 1 43 18 13 00

**Česká republika**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Danmark**

SUBSTIPHARM  
Tlf: +33 1 43 18 13 00

**Deutschland**

SUBSTIPHARM  
Tel: 08001801783

**Eesti**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΕΛΛΑΣ  
Τηλ: +30 210 620 8372

**España**

SUBSTIPHARM  
Tel: 900993317

**France**

SUBSTIPHARM  
Tél: +33 1 43 18 13 00

**Hrvatska**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Ireland**

SUBSTIPHARM  
Tel: 1800300170

**Ísland**

SUBSTIPHARM  
Simi: +33 1 43 18 13 00

**Italia**

SUBSTIPHARM  
Tel: 800780088

**Κύπρος**

SUBSTIPHARM  
Τηλ: +33 1 43 18 13 00

**Latvija**

SUBSTIPHARM  
Tel.: +33 1 43 18 13 00

**Lietuva**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Luxembourg/Luxemburg**

SUBSTIPHARM  
Tél/Tel: 80024806

**Magyarország**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Malta**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Nederland**

SUBSTIPHARM  
Tel: 08000228089

**Norge**

SUBSTIPHARM  
Tlf: +33 1 43 18 13 00

**Österreich**

SUBSTIPHARM  
Tel: 0800298153

**Polska**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Portugal**

SUBSTIPHARM  
Tel: 800833006

**România**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Slovenija**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Slovenská republika**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Suomi/Finland**

SUBSTIPHARM  
Puh./Tel: +33 1 43 18 13 00

**Sverige**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

SUBSTIPHARM  
Tel: +33 1 43 18 13 00

**Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.