LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	**✘ Evista 60 mg filmom obalené tablety tbl flm 28x60 mg (blis.PVC/PE/PCTFE)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-08-22 16:11:48**
Interné číslo záznamu:	**2148**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**EU/1/98/073/002**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**84722**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03X - Iné pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03XC - Selektívne modulátory estrogénových receptorov**
Stav:	**✘ Neaktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**08/1998**
Cena orientačne [€]:	

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

PRÍLOHA Č.1 K ROZHODNUTIU O ZMENE V REGISTRÁCII, EV.Č. 0396/2001 SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU (SPC) 1. NÁZOV LIEKU EVISTA 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg raloxifeni hydrochloridum (raloxifé̋niumchlorid), ktorý je ekvivalentom 56 mg raloxifenum (voľný raloxifén). Pomocné látky, pozri časť 6.1. 3. LIEKOVÁ FORMA Filmom obalené tablety. Tablety sú bielej farby eliptického tvaru a sú označené kódom „4165“. 4. KLINICKÉ ÚDAJE 4.1 Terapeutické indikácie Liek EVISTA je indikovaný na liečbu a prevenciu osteoporózy u žien po menopauze. Bolo preukázané signifikantné zníženie výskytu vertebrálnych fraktúr, nie však fraktúr bedrového kĺbu. Pri výbere lieku EVISTA alebo inej terapie, vrátane estrogénov, u jednotlivých postmenopauzálnych pacientok by sa malo prihliadať na prítomnosť symptómov menopauzy, na účinok na tkanivo uteru a prsníka a na kardiovaskulárny prínos či riziko (pozri časť 5.1.). 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania Odporúčaná dávka pri perorálnom podávaní je jedna tableta lieku EVISTA denne. Môže byť užitá v ľubovoľnej dennej dobe bez ohľadu na jedlo. U starších osôb nie je nevyhnutná úprava dávky. Vzhľadom na charakter ochorenia je liek EVISTA určený pre dlhodobé užívanie. Prípravky s kalciom a vitamínom D sú všeobecne odporúčané ženám s ich nízkym príjmom v potrave. 4.3 Kontraindikácie EVISTA nesmie byť podávaná: - ženám v reprodukčnom veku - v prípade aktívnej alebo prekonanej venóznej tromboembolickej príhody, vrátane hlbokej venóznej trombózy, pľúcnej embólie a trombózy retinálnych vén - pri precitlivenosti na raloxifén alebo ďalšie súčasti tablety - pri pečeňovej insuficiencii, vrátane cholestázy - pri ťažkej obličkovej insuficiencii - pri krvácaní z uteru nejasného pôvodu EVISTA by nemala byť podávaná pacientkám s prejavmi alebo príznakmi karcinómu endometria, nakoľko bezpečnosť podávania lieku u takýchto pacientok nebola dostatočne skúmaná. 4.4 Špeciálne upozornenia Užívanie raloxifénu je spojené so zvýšeným rizikom vzniku venóznych tromboembolických príhod, ktoré je podobné popisovanému riziku, ktoré je spojené so súčasným užívaním hormonálnej substitučnej liečby. U pacientok s rizikom venóznej tromboembolickej príhody akéhokoľvek pôvodu sa má zvážiť riziko a prínos podávania lieku EVISTA. Podávanie lieku EVISTA by sa malo prerušiť v prípade ochorenia alebo pri stavoch spôsobujúcich predĺženú imobilizáciu. Podávanie sa má prerušiť v prípade ochorenia čo najskôr, ako je to možné alebo v prípade plánovanej imobilizácie tri dni predtým. Liečba by sa nemala znovu zahájiť, kým sa nedosiahne počiatočný stav a pacientka nie je úplne mobilná. Raloxifén nespôsobuje proliferáciu endometria. Preto každé krvácanie z uteru

počas užívania lieku EVISTA je neočakávané a malo by byť kompletne vyšetrené špecialistom. Dve najčastejšie diagnózy spojené s krvácaním z uteru v priebehu liečby raloxifénom boli atrofia endometria a nezhubné polypy endometria. U postmenopauzálnych žien, ktorým bol podávaný raloxifén po dobu 3 rokov, boli hlásené nezhubné polypy endometria u 0,7% žien v porovnaní s 0,2% žien, ktoré užívali placebo. Liek EVISTA sa primárne metabolizuje v pečeni. Jednotlivá dávka raloxifénu podaná pacientkám s cirhózou a miernym poškodením pečene (Child-Pugh class A) spôsobila približne 2,5 násobne vyššiu plazmatickú hladinu raloxifénu v porovnaní s kontrolami. Vzostup koreloval s koncentráciou celkového bilirubínu. Až do ďalšieho vyšetrenia bezpečnosti a účinnosti lieku EVISTA u pacientok s hepatálnou insuficienciou sa jeho podanie u takýchto pacientok neodporúča. Ak sú pozorované zvýšené hodnoty celkového sérového bilirubínu, gamma glutamyl transferázy, alkalickej fosfatázy, ALT a AST, mali by byť tieto parametre starostlivo sledované v priebehu liečby. Obmedzené klinické údaje naznačujú, že u pacientok s anamnézou hypertriglyceridémie (?5.6mmol/l) vyvolanej perorálnymi estrogénmi, môže byť užívanie raloxifénu spojené s výrazným zvýšením hladiny triglyceridov v sére. U pacientok s touto anamnézou je potrebné pri liečbe raloxifénom kontrolovať hladinu sérových triglyceridov. Bezpečnosť užívania lieku EVISTA u pacientok s rakovinou prsníka nebola dostatočne skúmaná. Údaje o súčasnom užívaní lieku EVISTA a liekov užívaných na liečbu počiatočnej alebo rozvinutej rakoviny prsníka nie sú k dispozícii. Vzhľadom na to by mal byť liek EVISTA podávaný na liečbu a prevenciu osteoporózy iba po liečbe rakoviny prsníka, vrátane ukončenia adjuvantnej terapie. Pretože nie sú skúsenosti so súčasným systémovým podávaním estrogénov, táto kombinácia sa neodporúča. Použitie lieku EVISTA u mužov nie je indikované. Liek EVISTA nie je účinný v redukcii vazodilatácie (návaly tepla) a iných symptómov menopauzy súvisiacich s deficitom estrogénov. 4.5 Liekové a iné interakcie Súčasné podávanie či už uhličitanu vápenatého alebo antacíd obsahujúcich hydroxid hlinitý a horečnatý neovplyvňuje účinok raloxifénu. Súčasné podávanie raloxifénu a warfarínu nemení farmakokinetiku ani jedného z týchto liečiv. Avšak, pozorovaný bol mierny pokles protrombínového času, a ak sa raloxifén podáva súbežne s warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi, má sa monitorovať protrombínový čas. V prípade, že je liečba zahájená u pacientok, ktoré už podstupujú antikoagulačnú liečbu kumarínovými derivátmi, môže sa vplyv na protrombínový čas vyvíjať niekoľko týždňov. Raloxifén nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku metylprednizolónu užívaného v jednorazovej dávke. Raloxifén nemá žiadny účinok na rovnovážny stav AUC digoxínu. Cmax digoxínu zvyšoval o menej ako 5%. V preventívnych a terapeutických štúdiách sa vyšetroval vplyv súčasného podávania liekov na plazmatickú koncentráciu raloxifénu. Často sa súčasne podávali lieky: paracetamol, nesteroidné protizápalové lieky (ako kyselina acetylsalicylová, ibuprofén a naproxén), perorálne antibiotiká, H1 antagonisti, H2 antagonisti a benzodiazepíny. Pri súčasnom podaní týchto liekov sa nezistil žiadny

klinicky závažný vplyv na plazmatickú koncentráciu raloxifénu. Pre nevyhnutnú liečbu príznakov vaginálnej atrofie bolo v klinických štúdiách povolené súčasné užívanie estrogénových liekov na vaginálnu aplikáciu. V porovnaní s placebom nebola u pacientok liečených liekom EVISTA potreba zvyšovať dávku. In vitro raloxifén neinteragoval s väzbou warfarínu, fenytoínu alebo tamoxifénu. Raloxifén by sa nemal podávať súčasne s cholestyramínom (alebo s inými živicovými aniónovými meničmi), ktoré významne znižujú absorpciu a enterohepatálny obeh raloxifénu. Maximálne koncentrácie raloxifénu sú znížené pri súčasnom podávaní ampicilínu. Pretože celkový rozsah vstrebávania a rýchlosť vylučovania raloxifénu nie sú ovplyvnené, môže sa podávať súbežne s ampicilínom. Liek EVISTA mierne zvyšuje koncentráciu hormóny viažucich globulínov, vrátane pohlavné steroidy viažucich globulínov (SHBG), tyroxín viažuceho globulínu (TGB) a kortikosteroid viažuceho globulínu (CBG) s príslušným vzostupom celkových hormonálnych koncentrácií. Tieto zmeny nepostihujú koncentrácie voľných hormónov. 4.6 Používanie v gravidite a počas laktácie Liek EVISTA je určený len pre ženy po menopauze. Liek EVISTA nesmú užívať ženy, ktoré sú potencionálnymi rodičkami. Liek EVISTA podaný gravidnej žene môže zapríčiniť poškodenie plodu. Ak bol liek omylom užitý počas gravidity alebo pacientka počas užívania lieku otehotnie, má byť informovaná o potencionálnom riziku pre plod (pozri časť 5.3.). Nie je známe, či sa raloxifén vylučuje do materského mlieka. Preto nemôže byť jeho klinické použitie odporúčané pre dojčiace matky. Liek EVISTA môže ovplyvniť vývoj dieťaťa. 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje Liek EVISTA nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje. 4.8 Nežiaduce účinky Nežiaduce účinky boli zaznamenávané v štúdiách zahŕňajúcich vyše 12000 žien, bez ohľadu na príčinu. Dĺžka liečby sa v týchto štúdiách pohybovala od 2 do 36 mesiacov. Väčšina nežiaducich účinkov si zvyčajne nevyžadovala zastavenie liečby. V klinických štúdiách na prevenciu osteoporózy sa ukončenie liečby z dôvodu nežiaduceho účinku vyskytlo u 10,7% z 581 pacientok liečených liekom EVISTA a u 11,1% z 584 pacientok liečených placebom.V klinických štúdiách na liečbu osteoporózy sa ukončenie liečby z dôvodu klinickej nežiaducej udalosti vyskytlo u 10,9% z 2 557 pacientok liečených liekom EVISTA a u 8,8% z 2 567 pacientok liečených placebom. Nežiaduce účinky spojené s užívaním lieku EVISTA, ktoré sa objavili so štatisticky významným rozdielom ($p<0,05$) v porovnaní raloxifénu s placebom, sú popísané nižšie. Vo všetkých, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, sa venózne tromboembolické príhody, vrátane hlbokej venóznej trombózy, pľúcnej embólie a trombózy retinálnych vén, objavili s frekvenciou približne 0,7% alebo 3,25 prípadov na 1 000 pacientok a rok. U pacientok liečených liekom EVISTA bolo zaznamenané relatívne riziko 2,32 (CI 1,26; 4,26) v porovnaní s placebom. Riziko tromboembolických príhod bolo najvyššie v priebehu prvých štyroch mesiacov liečby. Zápal povrchových žíl sa vyskytoval s frekvenciou nižšou ako 1%. V porovnaní s pacientkami liečenými placebom bol u pacientok

liečených liekom EVISTA mierne zvýšený výskyt vazodilatácie (návaly tepla) (klinické štúdie na prevenciu osteoporózy, 2 až 8 rokov po menopauze; 24,3 % EVISTA a 18,2% placebo? klinické štúdie na liečbu osteoporózy, priemerný vek 66 rokov; 9,7% EVISTA a 6,4% placebo). Tieto príhody sa vyskytovali najčastejšie počas prvých 6 mesiacov liečby a po tomto čase dochádzalo ku ich prvému výskytu iba zriedkavo. Ďalšou pozorovanou nežiaducou reakciou boli kŕče v dolných končatinách (klinické štúdie na prevenciu osteoporózy 5,5 % EVISTA; 1,9% placebo; klinické štúdie na liečbu osteoporózy 7% EVISTA a 3,7% placebo). Pozorovala sa jedna ďalšia zmena, ktorá nebola štatisticky významná ($p<0,05$), ale ktorá vykazovala významný trend v závislosti na dávke. Išlo o periférne edémy, ktoré sa objavovali v klinických štúdiách na prevenciu osteoporózy s incidenciou 3,1% pri lieku EVISTA a 1,9 % pri placebe; v klinických štúdiách na liečbu osteoporózy 5,2% pri lieku EVISTA a 4,4% pri placebe. V priebehu liečby raloxifénom bolo hlásené mierne zníženie počtu krvných doštičiek (6-10%). Nasledujúce postmarketingové udalosti boli hlásené veľmi zriedkavo (<1/10 000): gastrointestinálne symptómy, ako sú nauzea, vracanie, abdominálna bolesť a dyspepsia; vyrážka; zvýšený krvný tlak; bolesť hlavy, vrátane migrény. Príznaky chrípky boli hlásené u 13,5% pacientok liečených liekom EVISTA a u 11,4% pacientok liečených placebom. Hlásených bolo niekoľko prípadov stredne ťažkého zvýšenia hodnôt AST a/alebo ALT, kedy nebolo možné vylúčiť súvislosť s liečbou raloxifénom. U pacientok, ktorým bolo podávané placebo bola frekvencia zvýšenia týchto hodnôt podobná. Liek EVISTA (n=317) bol v niektorých klinických štúdiách porovnávaný s kontinuálnou kombinovanou (n=110) alebo cyklickou (n=205) hormonálnou substitučnou liečbou (HRT). Incidencia symptómov na prsníkoch a uterinné krvácanie u žien liečených liekom EVISTA boli signifikantne nižšie ako u žien liečených jednou alebo druhou formou HRT. 4.9 Predávkovanie Prípady predávkovania neboli u ľudí popísané. Denná dávka 600 mg podávaná v priebehu 8 týždňovej štúdie a 120 mg dávka užívaná viac ako 2 500 postmenopauzálnymi ženami v klinickej štúdii v priebehu 3 rokov bola dobre tolerovaná. Pre raloxifémiumhydrochlorid neexistuje špecifické antidotum. 5. FARMAKOLOGICKÉ CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI 5.1.Farmakodynamické vlastnosti Farmakoterapeutická skupina: Selektívny modulátor estrogénového receptora (SERM). ATC kód: G03XC01. Ako selektívny modulátor estrogénového receptora (SERM) má raloxifén selektívne agonistické alebo antagonistické účinky na tkanivá odpovedajúce na estrogén. Pôsobí ako agonista na kostné tkanivo a čiastočne na metabolizmus cholesterolu (znižuje celkový a LDL cholesterol), agonistické pôsobenie sa však neuplatňuje v hypothalame, v tkanive maternice a mliečnej žľazy. Biologické účinky raloxifénu, rovnako ako estrogénov, sú sprostredkované vysokou afinitou väzby na estrogénové receptory a reguláciou génovej expresie. Táto väzba má za následok rozdielnu expresiu mnohopočetných estrogénom regulovaných génov v rôznych tkanivách. Súčasné údaje poukazujú na to, že estrogénový receptor môže regulovať génovú expresiu minimálne dvomi odlišnými

cestami, ktoré sú väzbovo, tkanivovo a/alebo génovo špecifické. a. Skeletálny efekt Pokles hladín estrogénu, ktorý nastáva v menopauze, spôsobuje významné zvýšenie osteoresorpcie, stratu kostnej hmoty a riziko fraktúr. Úbytok kostného tkaniva je rýchly najmä v prvých 10 rokoch po menopauze, keď nie je kompenzačný nárast formovania kosti schopný udržať krok s resorpčnými stratami. Ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu spôsobiť rozvoj osteoporózy sú: včasná menopauza, osteopénia (najmenej 1SD pod vrcholom kostného tkaniva), chudosť, kaukazský alebo ázijský etnický pôvod a výskyt osteoporózy v rodine. Substitučná liečba vo všeobecnosti zvráti nadmernú resorpciu kosti. U postmenopauzálnych žien s osteoporózou znižuje EVISTA výskyt vertebrálnych fraktúr, chráni kostnú hmotu a zvyšuje kostnú denzitu (BMD). Vzhľadom na tieto rizikové faktory je prevencia osteoporózy liekom EVISTA indikovaná u žien do 10 rokov po menopauze s BMD chrbtice medzi 1,0 a 2,5 SD pod priemernou hodnotou normálnej mladej populácie s prihliadnutím na vysoké celoživotné riziko osteoporotických fraktúr. Takisto je EVISTA indikovaná na liečbu osteoporózy alebo rozvinutej osteoporózy u žien s BMD chrbtice 2,5 SD pod priemenou hodnotou normálnej mladej populácie a/alebo s vertebrálnou fraktúrou bez ohľadu na BMD. – Incidencia fraktúr: V štúdii so 7 705 postmenopauzálnymi ženami s priemerným vekom 66 rokov s osteoporózou alebo s osteoporózou a fraktúrou redukovala trojročná terapia liekom EVISTA incidenciu vertebrálnych fraktúr o 47% (RR 0.53, CI 0.35, 0.79; p<0.001), respektíve 31% (RR 0.69, CI 0.56, 0.86; pp<0.001). 45 žien s osteoporózou alebo 15 žien s osteoporózou a fraktúrou by bolo potrebné liečiť liekom EVISTA 3 roky, aby sa zabránilo jednej alebo viac fraktúram. Účinok na nonvertebrálne fraktúry nebol preukázaný. Všetky ženy v tejto štúdii dostávali suplementáciu vápnikom a vitamínom D. – Kostná minerálová denzita (BMD): Počas dvojročnej liečby sa sledoval účinok lieku EVISTA podávaného jedenkrát denne postmenopauzálnym ženám, ktoré majú maternicu a ženám po hysterektómii. Všetky ženy boli vo veku do 60 rokov. Ženy boli 2-8 rokov po menopauze. Tri klinické štúdie zahŕňali 1 764 žien po menopauze, ktoré boli liečené liekom EVISTA a kalciom alebo placebom a kalciom. V jednej z týchto štúdii boli ženy predtým podrobené hysterektómii. Liek EVISTA signifikantne zvýšil kostnú denzitu v oblasti bedrového kĺbu a v chrbtici a tiež celkovú telesnú minerálnu hmotu v porovnaní s placebom. Tento nárast kostnej denzity bol všeobecne 2% v porovnaní s placebom. Podobný nárast BMD bol pozorovaný aj v štúdiách na liečbu osteoporózy. V štúdiách na prevenciu osteoporózy, vyjadrené percentami, bolo v priebehu raloxifénovej terapie u 37% subjektov zaznamenané zníženie BMD a u 63% zvýšenie BMD v chrbtici, v oblasti bedrového kĺbu bolo u 29% zaznamenané zníženie a u 71% zvýšenie BMD. – Kinetika vápnika. Kostnú remodeláciu a kalciový metabolizmus ovplyvňuje liek EVISTA i estrogén podobne. Podanie lieku EVISTA v dávke 60 mg za deň bolo združené so snížením resorpcie kosti a znamenalo pozitívny posun v rovnováhe vápnika, spôsobený primárnym znížením vylučovania vápnika močom. – Histomorfometria (kvalita kosti). V štúdii porovnávajúcej liek EVISTA s estrogénom bola kosť u pacientok liečených

jedným alebo druhým liekom histologicky normálna, bez defektu na mineralizáciu kosti, bez fibrózy kosti alebo drene. Raloxifén znižuje osteoresorpciu. Tento účinok na kosť sa prejavuje znížením hladiny markerov kostného obratu v sére a moči, znížením osteoresorpcie, ako vyplýva zo štúdií kinetiky rádiokalcia, zvýšením BMD a znížením incidencie fraktúr. b. Účinok na lipidový metabolizmus a kardiovaskulárne riziko Klinické štúdie ukázali, že 60 mg denná dávka lieku EVISTA signifikantne zníži celkový cholesterol (o 3 až 6%) a LDL cholesterol (o 4 až 10%). Najväčší pokles bol zaznamenaný u žien s vysokou bazálnou hladinou cholesterolu. Koncentrácia HDL cholesterolu a triglyceridov sa významne nemenila. Po 3 rokoch liečby liekom EVISTA klesla hladina fibrinogénu (6,71%). V štúdiách na liečbu osteoporózy vyžadoval významne nižší počet pacientok liečených liekom EVISTA zahájenie hypolipidemickej terapie v porovnaní s placebom. Žiadne údaje, ktoré by preukázali prínos raloxifénu pri kardiovaskulárnom ochorení, nie sú toho času k dispozícii. Relatívne riziko venóznych tromboembolických príhod pozorovaných v priebehu liečby raloxifénom bolo 2,32 (CI 1.26, 4.26) pri porovnaní s placebom a 1,0 (CI 0.3, 6.2) pri porovnaní s estrogénmi alebo HRT. Riziko tromboembolickej príhody bolo najvyššie počas prvých štyroch mesiacov liečby. c. Efekt na edometrium V klinických štúdiách liek EVISTA nestimuloval postmenopauzálne endometrium uteru. V porovnaní s placebom nebolo podanie raloxifénu spojené so špinením, krvácaním alebo endometriálnou hyperpláziou. U 831 žien zo všetkých skupín dávkovania bolo vyhodnotených takmer 3000 transvaginálnych ultrazvukových vyšetrení (TVU). Raloxifénom liečené ženy mali zhodne zhrubnuté endometrium nerozlíšiteľné od placeba. Po 3 rokoch liečby bolo pozorované zväčšenie hrúbky endometria vyšetrením pomocou TVU o aspoň 5 mm u 1,9% z 211 žien liečených 60 mg raloxifénu denne v porovnaní s 1,8% z 219 žien, ktorým bolo podávané placebo. Navyše so zreteľom na výskyt krvácania z uteru neboli žiadne rozdiely medzi raloxifénom a skupinou placeba. Endometriálne biopsie odobraté po 6 mesačnej liečbe liekom EVISTA 60 mg/deň ukázali u všetkých pacientok neproliferatívne endometrium. Okrem toho, v štúdii s 2,5 násobnou odporúčanou dennou dávkou lieku EVISTA nebola prítomná žiadna proliferácia endometria, ani zväčšenie objemu uteru. V štúdiách na liečbu osteoporózy bola hrúbka endometria kontrolovaná v ročných intervaloch u 1781 pacientok v priebehu 3 rokov. Výsledky meraní sa po 3 rokoch liečby liekom EVISTA nelíšili od počiatočných hodnôt. U pacientok liečených liekom EVISTA v porovnaní s placebom neboli žiadne rozdiely v incidencii krvácania z uteru (špinenia) alebo výtoku z uteru. Menej pacientok liečených liekom EVISTA v porovnaní s placebom potrebovalo chirurgický výkon z dôvodov poklesu uteru. Raloxifén nezvyšoval po 3 rokoch riziko vzniku rakoviny endometria a ovárií. U postmenopauzálnych žien, ktoré užívali raloxifén počas 3 rokov, boli hlásené nezhubné polypy endometria u 0,7% žien v porovnaní s 0,2% žien, ktoré užívali placebo. d. Účinok na tkanivo prsníkov Liek EVISTA nestimuluje tkanivo prsníka. Počas všetkých placebom kontrolovaných štúdií bol liek EVISTA s ohľadom na frekvenciu

výskytu a závažnosť symptómov prsníka (bez výskytu opuchu, citlivosti a bolesti prsníka) nerozlíšiteľný od placeba. V klinických štúdiách s liekom EVISTA, zahŕňajúcich viac ako 12 000 pacientok, z ktorých väčšina podstúpila najmenej 42 mesačnú liečbu, bolo relatívne riziko novodiagnostikovaného karcinómu prsníka signifikantne nižšie. Táto redukcia predstavuje 64% (RR 0.36, CI 0.20, 0.65) u pacientok liečených liekom EVISTA v porovnaní s postmenopauzálnymi ženami liečenými placebom. Tieto údaje vznikli kombinovanou analýzou niekoľkých štúdií. Celkový pokles rizika invazívneho karcinómu prsníka s pozitívnym estrogénovým receptorom (ER) predstavuje 80% (RR 0.20, CI 0.09, 0.41). Liek EVISTA nemá vplyv na riziko karcinómu prsníka s negatívnym ER. Tieto pozorovania podporujú záver, že raloxifén nemá vnútornú estrogénovú agonistickú aktivitu na tkanivo prsníka. Dlhodobý účinok lieku EVISTA na riziko vzniku rakoviny prsníka nie je známy. e. Účinky na kognitívne funkcie Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na kognitívne funkcie. 5.2. Farmakokinetické vlastnosti Absorpcia Raloxifén sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absorbuje sa približne 60 % perorálne podanej dávky. Presystémová glukuronidizácia je rozsiahla. Absolútna biologická dostupnosť raloxifénu je 2%. Čas dosiahnutia priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácie a biologickej dostupnosti sú funkciami systémovej interkonverzie a enterohepatálneho cyklu raloxifénu a jeho glukuronidového metabolizmu. Distribúcia Raloxifén sa v organizme extenzívne distribuuje. Miera distribúcie nie je závislá na dávke. Raloxifén sa výrazne viaže na plazmatické bielkoviny (98-99%). Metabolizmus Raloxifén výrazne podlieha v prvej časti metabolizmu glukuronidovej konjugácii: raloxifén - 4´- glukuronid, raloxifén - 6 - glukuronid, a raloxifén - 6, 4´ - diglukuronid. Nezistili sa žiadne ďalšie metabolity. Raloxifén tvorí menej ako 1% z kombinovaných koncentrácií raloxifénu a glukuronidových metabolitov. Hladiny raloxifénu sú udržiavané enterohepatálnym obehom, udeľujúcim mu plazmatický polčas 27,7 h. Výsledky z jednotlivých perorálnych dávok raloxifénu predpovedajú farmakokinetiku mnohonásobnej dávky. Zvyšovanie dávok raloxifénu má za následok menej ako proporcionálne zvýšenie v oblasti pod krivkou plazmatický čas – koncentrácia (AUC). Vylučovanie Väčšina dávky raloxifénu a glukuronidových metabolitov sa vylúči v priebehu 5 dní a primárne sa nachádza v stolici, menej ako 6% je vylúčených močom. Osobité skupiny populácie Renálna insuficiencia - menej ako 6% celkovej dávky je vylúčené močom. V populačnej farmakokinetickej štúdii 47% -né zníženie chudej telesnej hmoty upravilo klírens kreatinínu, čo viedlo ku 17% -nému zníženiu klírensu raloxifénu a 15% -nému zníženiu klírensu konjugátov raloxifénu. Hepatálna insuficiencia- farmakokinetika jednotlivej dávky raloxifénu u pacientok s cirhózou a miernym poškodením pečene (Child-Pugh class A) bola porovnaná so zdravými jednotlivcami. Plazmatická koncentrácia raloxifénu bola približne 2,5 násobne vyššia ako u kontrol a korelovala s koncentráciami bilirubínu. 5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti lieku V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov bol pozorovaný pri vysokých dávkach u samíc (279

mg/kg/deň) zvýšený výskyt ovariálnych tumorov z buniek granulózy/téky. Systémová expozícia (AUC) raloxifénu bola v tejto skupine približne 400-násobná ako u žien po menopauze liečených 60 mg dávkou. V 21 mesačnej štúdii karcinogenity u myší bola zaznamenaná zvýšená incidencia tumorov z testikulárnych intersticiálnych buniek, prostatických adenómov a adenokarcinómov u samcov, dostávajúcich 41 alebo 210 mg/kg a prostatických leiomyoblastómov u samcov, ktorí dostávali 210 mg/kg. U myších samíc, ktoré dostávali 9 -242 mg/kg (0,3 až 32 krát viac ako AUC u ľudí) bola zvýšená incidencia ovariálnych tumorov zahŕňajúcich nezhubné a zhubné tumory z buniek granulózy/téky a nezhubných epiteliálnych nádorov. Samičky hlodavcov boli v tejto štúdii liečené počas reprodukčného štádia života, keď boli ich ovária funkčné a vysoko reagujúce na hormonálnu stimuláciu. Na rozdiel od vysoko reagujúcich ovárií u modelu hlodavcov humánne ováriá po menopauze relatívne neodpovedajú na reprodukčnú hormonálnu stimuláciu. Raloxifén nebol v žiadnom zo skúmaných systémov u testovaných súborov genotoxický. Účinky na reprodukciu a vývoj skúmané u zvierat sú zhodné so známym farmakologickým profilom raloxifénu. V dávke od 0,1 do 10 mg/kg/deň u samíc potkana raloxifén počas liečby rozvrátil estrogénový cyklus, ale neodsúval párenie do doby po ukončení liečby a len hraničné redukoval veľkosť vrhu, predĺžil trvanie tehotenstva a pozmenil časovanie neonatálneho vývoja. Keď sa raloxifén podal v priebehu preimplantačnej periódy, oddialil a prerušil implantáciu embrya, čo spôsobilo predĺženie trvania tehotenstva a redukciu veľkosti vrhu, pričom vývoj potomstva po odstavenie nebol postihnutý. Štúdie teratogenity prebiehali na králikoch a potkanoch. U králikov boli pozorované aborty a malý výskyt ventrikulárnych septálnych defektov (? 0.1 mg/kg) a hydrocefalus (? 10 mg/kg). U potkanov sa vyskytla retardácia vývoja plodu, zvlnené rebrá a kavitácia obličiek (? 1 mg/kg). Raloxifén je v maternici potkana silným antiestrogénom a zabraňuje rastu estrogénovo závislých tumorov prsníka u potkanov a myší. 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE 6.1 Zoznam pomocných látok Jadro tabliet: povidonum, polysorbatum 80, lactosum (anhydricum), lactosum monohydricum, crospovidonum, magnesii steraras. Obal tabliet: titanii dioxidum (E 171), polysorbatum 80, hypromellosum, macrogolum 400, cera carnauba. Atrament: lacca, propylenglycolum, indigocarminum (E 132). 6.2 Inkompatibility Nie sú známe 6.3 Čas použiteľnosti Dva roky 6.4 Upozornenie na podmienky a spôsob skladovania Tablety EVISTA musia byť uchovávané v suchu, pri teplote 15-30 °C. Tablety EVISTA sa nesmú zmraziť alebo vystavovať nadmernému teplu a slnečnému svetlu. 6.5 Vlastnosti a zloženie obalu, veľkosť balenia Tablety EVISTA sú balené v PVC alebo Aclar blistroch. Blistre obsahujú 14, 28 alebo 84 tabliet. Písomná informácia pre používateľa, papierová skladačka. 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Holandsko 8. ČÍSLO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII 56/0407/98-S 9. DÁTUM REGISTRÁCIE 7.1.1999 10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

PRÍLOHA Č. 2 K ROZHODNUTIU O ZMENE V REGISTRÁCII, EV.Č. 0396/2001

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

ČÍTAJTE POZORNE!

Pred užívaním tohto lieku si pozorne prečítajte túto písomnú informáciu pre používateľa.

- Písomnú informáciu pre používateľa si uchovajte pre prípad, že si ju budete musieť ešte raz prečítať.

- V prípade, že budete mať ďalšie otázky, obráťte sa na Vášho lekára alebo lekárnika.

- Tento liek bol predpísaný Vám osobne, a preto ho nesmiete dať iným osobám. Mohol by im uškodiť a to aj vtedy, ak by mali rovnaké príznaky ako Vy.

Obsah tejto písomnej informácie pre používateľa:

1. Čo je liek EVISTA a načo sa používa.

2. Pred podávaním lieku EVISTA.

3. Ako sa podáva liek EVISTA.

4. Možné nežiaduce účinky.

5. Uchovávanie lieku EVISTA.

EVISTA

(raloxifeni hydrochloridum)

filmom obalené tablety

Liečivo je raloxifeni hydrochloridum. Jedna tableta obsahuje 60 mg raloxifeni hydrochloridum (raloxifé̋niumchlorid), čo zodpovedá 56 mg raloxifenum (raloxifén).

Ďalej EVISTA obsahuje pomocné látky: povidonum (povidón), polysorbatum 80 (polysorbát 80), lactosum (anhydricum) (laktóza), lactosum monohydricum (monohydrát laktózy), crospovidonum (krospovidón), magnesii stearas (stearan horečnatý), titanii dioxidum E 171 (oxid titaničitý E 171), hypromellosum (hypromelóza), macrogolum 400 (makrogol 400), cera carnauba (karnaubský vosk), lacca (šelak), propylenglycolum (propylénglykol), indigocarminum E 132 (indigokarmín E 132).

Držiteľom rozhodnutia o registrácii je Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17/23, 3432 ZT Nieuwegein, Holandsko.

Výrobcom lieku EVISTA je Eli Lilly and Company Limited, Kingsclere Rd, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA,Veľká Británia.

1. ČO JE LIEK EVISTA A NA ČO SA POUŽÍVA

EVISTA sú biele, oválne, filmom obalené tablety označené kódom „4165". Tablety sú balené v blistroch. Jedno balenie obsahuje 14, 28 alebo 84 tabliet.

EVISTA patrí do skupiny nehormonálnych liekov nazývanych selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM). V období menopauzy (prechodu) sa hladina ženského pohlavného hormónu estrogénu znižuje. EVISTA po menopauze napodobňuje niektoré dôležité účinky prirodzeného estrogénu. EVISTA lieči a zabraňuje osteoporóze u žien po menopauze.

Na rozdiel od estrogénu EVISTA nemá vplyv na maternicu a nie je pravdepodobné, že spôsobuje krvácanie alebo špinenie.

EVISTA sa používa na liečbu a prevenciu osteoporózy u žien po menopauze.

EVISTA znižuje riziko zlomenín stavcov u žien s postmenopauzálnou osteoporózou. Zníženie rizika zlomenín bedrového kĺbu nebola preukázaná.

Osteoporóza je choroba, ktorá spôsobuje rednutie a krehnutie kostí - objavuje sa predovšetkým u žien po menopauze. Aj keď sa príznaky osteoporózy nemusia na začiatku prejaviť, osteoporóza môže neskôr veľmi pravdepodobne spôsobiť zlomeniny, najmä chrbtice, bedier a zápästí a môže spôsobovať bolesti chrbtice, hmotnostný úbytok a zakrivenie chrbtice.

2. PRED PODÁVANÍM LIEKU EVISTA

Kontraindikácie

EVISTA nesmie byť užívaná ženami v reprodukčnom veku (ženy, ktoré môžu otehotnieť).

• Neužívajte liek EVISTA v prípade, že ste boli alebo ste liečená pre nadmernú zrážanlivosť krvi (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia alebo trombóza sietnicovej žily).

• Liek EVISTA nesmiete užívať, ak ste v minulosti mali alergickú reakciu na raloxifén či iné zložky lieku.

• Neužívajte liek EVISTA v prípade ochorenia pečene (t.j. napríklad cirhóza, mierne zhoršenie pečeňových funkcií, cholestatická žltačka).

• Neužívajte liek EVISTA v prípade neobjasneného krvácania z pošvy, ktoré vždy musí vyšetriť lekár (pozri naledujúcu časť).

• Neužívajte liek EVISTA, ak máte aktívnu rakovinu maternice, vzhľadom na nedostatočné skúsenosti s podávaním lieku EVISTA ženám s týmto ochorením.

Varovania a špeciálne upozornenia

Nie je pravdepodobné, že EVISTA spôsobuje krvácanie z pošvy. Akékoľvek krvácanie z pošvy počas užívania lieku EVISTA je neočakávané a preto by Vás mal vyšetriť lekár.

Nasledujú dôvody, prečo by pre vás EVISTA nemusela byť vhodná. Ak sa Vás niečo z toho týka, oznámte to ošetrujúcemu lekárovi, skôr ako začnete liek EVISTA užívať.

• Ste imobilná určitú dobu (pripútanie na invalidný vozík, nástup do nemocnice, pripútanie na lôžko po operácii alebo neočakávaná choroba).

• Užívate substitučnú hormonálnu liečbu (HRT) alebo užívate iné systémové estrogény.

• Užívate látku znižujúcu hladinu tukov - cholestyramín (pozri nasledujúcu časť).

EVISTA je určená iba ženám po menopauze a nesmie byť užívaná ženami, ktoré môžu otehotnieť (pozri Kontraindikácie).

EVISTA nelieči príznaky menopauzy, ako sú návaly tepla.

EVISTA znižuje hladinu celkového cholesterolu a LDL („zlého“) cholesterolu. Všeobecne nemení hladinu triglyceridov a HDL („dobrého“) cholesterolu. Ak ste v minulosti užívali estrogén a došlo k nadmernému zvýšeniu hladiny triglyceridov, informujte o tom Vášho lekára skôr ako začnete užívať liek EVISTA.

Informujte Vášho lekára, ak máte rakovinu prsníka. S užívaním lieku EVISTA u žien s týmto ochorením nie sú dostatočné skúsenosti.

Neužívajte liek EVISTA, ak dojčíte, pretože sa môže vylučovať do materského mlieka.

EVISTA nie je určená mužom.

EVISTA nemá vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Informácia pre ženy s intoleranciou laktózy: EVISTA obsahuje malé množstvo laktózy (asi 150 mg), ktoré by na Vás nemalo mať žiaden vplyv.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste nedávno užívali nejaký iný liek, informujte vždy Vášho lekára, pretože súčasné užívanie viacerých liekov sa môže ovplyvňovať.

Ak užívate digitalisové lieky na srdce (napr. digitoxín) alebo antikoagulanciá (lieky proti zrážanlivosti krvi) ako warfarín, Váš lekár môže ich dávku upraviť.

Cholestyramín znižuje absorpciu lieku EVISTA (pozri predchádzajúcu časť).

3. AKO UŽÍVAŤ LIEK EVISTA

EVISTA tablety sú určené na vnútorné užitie.

Denná dávka je jedna tableta. Tabletu si môžete vziať v akúkoľvek dennú dobu nezávisle na jedle. Pravidelné užívanie v určitú dennú dobu Vám však pomôže na dávku nezabudnúť.

Tabletu prehltnite celú, môžete ju zapiť.

Dĺžku liečby určí Váš lekár, takisto Vám môže odporučiť užívať kalcium a vitamín D.

Na fólii blistra sú vytlačené názvy dní, aby ste mali lepší prehľad o tom, ako tablety užívate.

Užívanie lieku EVISTA neprerušujte bez vedomia lekára.

Čo robiť, ak si liek zabudnete vziať: V tom prípade si liek vezmite ihneď, ako si to uvedomíte a pokračujte ďalej ako predtým.

Predávkovanie: Ak užijete viac tabliet lieku EVISTA, ako Vám bolo predpísané, upovedomte ihneď Vášho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ NEŽIADUCE ÚČINKY

Väčšina nežiaducich účinkov pozorovaná v súvislosti s užívaním lieku EVISTA bola mierneho rázu.

Zriedkavo boli pozorované žilové tromboembolické príhody (vrátane hlbokej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a žilovej sietnicovej trombózy) a zápal povrchových žíl (výskyt menej ako 1%).

Výskyt návalov tepla (vazodilatácia) bol mierne vyšší u pacientok užívajúcich liek EVISTA v porovnaní s pacientkami, ktoré liek EVISTA neužívali (9,7%? resp.6,4% u žien s priemerným vekom 66 rokov a 24%? resp.18% u žien niekoľko rokov po menopauze). Návaly tepla sa zvyčajne zaznamenali v prvých šiestich mesiacoch užívania lieku, veľmi zriedka sa po tejto dobe objavili po prvýkrát.

Ďalšie často sa vyskytujúce nežiaduce účinky (1-10%) boli kŕče v nohách a opuchy dlaní, chodidiel a nôh (periférny edém).

Ženy užívajúce liek EVISTA hlásili častejšie príznaky chrípky v porovnaní so ženami bez liečby (13,5%? resp.11,4%).

Zriedkavo môže dôjsť ku zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov v krvi.

U pacientok užívajúcich liek EVISTA boli veľmi zriedkavo hlásené tieto nežiaduce účinky (menej ako 1 z 10000): vyrážka? tráviace ťažkosti ako sú nutkanie na vracanie, vracanie, bolesti brucha a porucha trávenia? zvýšený krvný tlak a bolesti hlavy vrátane migrény.

Vo výskyte nežiaducich účinkov prejavujúcich sa na prsiach (opuchnutie, tlak, bolesť) nebol rozdiel u žien liečených liekom EVISTA a u žien bez liečby.

Výskyt akýchkoľvek iných nežiaducich účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa, oznámte Vášmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. UCHOVÁVANIE LIEKU EVISTA

Liek uschovávajte mimo dosahu detí.

Liek nepoužívajte po uplynutí času použiteľnosti vyznačeného na obale..

EVISTA by sa mala uchovávať v suchu pri teplote 15-30°C, chránená pred priamym svetlom, nadmerným teplom a mrazom.

Dátum poslednej revízie textu:

Preklad anglických výrazov použitých na fólii:

MON pondelok

TUE utorok

WED streda

THU štvrtok

FRI piatok

SAT sobota

SUN nedeľa

Batch No. číslo šarže

Expiry date použiteľné do