

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EVISTA 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg raloxifeni hydrochloridum, což odpovídá 56 mg raloxifenu báze.

Pomocné látky:

Laktóza (149,4 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahované tablety, eliptické, bílé tablety s natištěným kódem 4165

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek EVISTA je indikován pro léčbu a prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. Významné snížení bylo prokázáno u výskytu vertebrálních fraktur, ne však u fraktur kyčle.

U jednotlivých postmenopauzálních pacientek by mělo být při výběru přípravku EVISTA nebo jiné terapie včetně estrogenů přihlédnuto k symptomům menopauzy, k účinkům na tkáň dělohy a prsu a ke kardiovaskulárnímu přínosu či riziku (viz 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je jedna tableta denně perorálně. Tabletu lze užít v jakoukoli denní dobu bez ohledu na příjem potravy. Úprava dávky u starších osob není nutná. Vzhledem k povaze onemocnění je přípravek EVISTA určen pro dlouhodobé užívání.

Přípravky kalcia a vitamínu D jsou obecně doporučovány u žen s jejich nízkým příjmem v potravě.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Přípravek nesmí být užit u žen v reprodukčním věku.

Současný či anamnestický výskyt venózních tromboembolických příhod, včetně hluboké flebotrombózy, plicní embolizace a trombózy sítnicové žíly.

Jaterní nedostatečnost včetně cholestázy.

Těžké ledvinová nedostatečnost.

Děložní krvácení nejasného původu.

Přípravek EVISTA by neměl být užit u pacientek se známkami či příznaky karcinomu endometria, protože bezpečnost užití přípravku u takových pacientek nebyla stanovena.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Užívání raloxifenu je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku žilních tromboembolických příhod, míra rizika je srovnatelná s rizikem při užívání hormonální substituční léčby.

U pacientů s rizikem žilních tromboembolických příhod jakékoliv etiologie by měla být zvážena rizika léčby oproti jejím výhodám. Podávání přípravku EVISTA by mělo být přerušeno při nemoci či jiném stavu vedoucím k dlouhodobé imobilizaci. Léčba by měla být přerušena co nejdříve v případě nemoci nebo 3 dny před začátkem imobilizace. Léčba by neměla být znovu zahájena, dokud neustoupí výchozí stav vedoucí k imobilizaci a dokud pacient není schopen pohybu.

Ve studii u postmenopauzálních žen s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, nebo zvýšeným rizikem koronárních příhod podání raloxifenu neovlivnilo ve srovnání s placebem výskyt infarktu myokardu, hospitalizaci z důvodu akutního koronárního syndromu, celkovou mortalitu včetně celkové mortality z důvodu kardiovaskulárních příhod nebo výskyt mrtvice. Nicméně došlo ke zvýšení počtu úmrtí na cerebrovaskulární příhodu u žen užívajících raloxifen. Úmrtnost z důvodu centrální mozkové příhody u placebo byla 1,5 na 1000 žen za rok oproti 2,2 na 1000 žen za rok u raloxifenu. Toto zjištění by mělo být vzato do úvahy, pokud je raloxifen předepisován ženám v postmenopauze s anamnézou předchozí mrtvice nebo jiných významných rizikových faktorů mrtvice, jako je transitorní ischemická ataka nebo fibrilace síní srdečních.

Nejsou žádné důkazy proliferace endometria. Jakékoliv děložní krvácení během léčby přípravkem EVISTA je neočekávané a mělo by být pečlivě vyšetřeno odborníkem. Dvě nejčastější diagnózy spojené s krvácením při léčbě raloxifenem byly atrofie endometria a nezhoubné polypy endometria. U postmenopauzálních žen, kterým byl raloxifen podáván po dobu 4 let, byly nezhoubné polypy endometria hlášeny u 0,9% žen oproti 0,3% žen na placebo.

Přípravek EVISTA je metabolizován zejména v játrech. Jednotlivé dávky raloxifenu podané pacientům s cirhózou a mírným poškozením jater (Child-Pugh class A) vedly ke 2,5x vyšším plazmatickým koncentracím raloxifenu než u kontrolních osob. Toto zvýšení korelovalo s koncentracemi celkového bilirubinu. Užití přípravku EVISTA u pacientů s jaterní nedostatečností se nedoporučuje, dokud nebude dále posouzena její bezpečnost a účinnost u tohoto druhu postižení. Jsou-li pozorovány zvýšené hodnoty celkového sérového bilirubinu, gamma glutamyl transferázy, alkalické fosfatázy, ALT a AST, měly by být tyto parametry v průběhu léčby pečlivě sledovány.

Omezená klinická data naznačují, že u pacientek s anamnézou hypertriglyceridémie (>5,6mmol/l) vyvolané orálními estrogeny, může být užívání raloxifenu spojeno se zvýšením koncentrace triglyceridů v séru. U pacientů s touto anamnézou je třeba při léčbě raloxifenem kontrolovat koncentraci sérových triglyceridů.

Bezpečnost užívání přípravku EVISTA u pacientek s karcinomem prsu nebyla dostatečně zkoumána. Údaje o současném užívání přípravku EVISTA a přípravků užívaných k léčbě časného nebo pokročilého karcinomu prsu nejsou k dispozici. Proto by měl být přípravek EVISTA podáván k léčbě nebo prevenci osteoporózy až po ukončení léčby rakoviny prsu, včetně ukončení adjuvantní terapie.

Současné systémové podávání estrogenů se nedoporučuje vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti této léčby.

Přípravek EVISTA nesnižuje výskyt vazodilatací (návaly) nebo jiných symptomů menopauzy spojených s nedostatkem estrogenů.

Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami tolerance galaktózy, laponským deficitem laktázy nebo špatnou absorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dostupnost raloxifenu v systémovém oběhu není ovlivněna současným podáním uhličitánu vápenatého či antacid s obsahem hydroxidu hliníku a hořčíku.

Farmakokinetika raloxifenu a warfarinu se nemění při současném podání těchto látek. Byl však pozorován mírný pokles protrombinového času. Je-li raloxifen podáván současně s warfarinem či jinými kumarinovými deriváty, měl by být protrombinový čas kontrolován. Pokud je léčba zahájena jen u pacientek, které již podstupují kumarinovou antikoagulační léčbu, může se vliv na protrombinový čas vyvíjet několik týdnů.

Raloxifen nemá žádný vliv na farmakokinetiku methylprednisolonu podaného v jednorázové dávce.

Raloxifen nemá žádný vliv na rovnovážný stav AUC digoxinu. C_{max} digoxinu je zvýšen o méně než 5%.

V preventivních a terapeutických studiích byl posuzován vliv současně podávaných léků na plazmatické koncentrace raloxifenu. Často byly podávány: paracetamol, nesteroidní antirevmatika (jako kys. acetylsalicylová, ibuprofen a naproxen), perorální antibiotika, antagonisté H1 a H2 receptorů, benzodiazepiny. Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné účinky současně podaných látek na plazmatické koncentrace raloxifenu.

Pro nezbytnou léčbu příznaků vaginální atrofie bylo v klinických studiích povoleno současné užívání estrogenových přípravků k vaginální aplikaci. Ve srovnání s placebem nebyla u pacientek léčených přípravkem EVISTA potřeba jejich užití vyšší.

In vitro raloxifen neinteragoval s vazbou warfarinu, fenytoinu či tamoxifenu.

Raloxifen by neměl být podáván současně s cholestyraminem (nebo jinými anionovými pryskyřičnými měniči), který významně snižuje absorpci a enterohepatální oběh raloxifenu.

Maximální koncentrace raloxifenu jsou sníženy při současném podávání ampicilinu. Ampicilin však neovlivňuje celkovou míru absorpce a eliminace raloxifenu, proto může být podáván současně s raloxifemem.

Raloxifen mírně zvyšuje koncentrace vazebných globulinů pro hormony, včetně vazebných globulinů pro pohlavní hormony (SHBG), vazebného globulinu pro tyroxin (TGB) a kortikosteroidy (CBG), s odpovídajícím zvýšením celkových hormonálních koncentrací. Tyto změny nemají vliv na koncentrace volných hormonů.

4.6 Těhotenství a kojení

Přípravek EVISTA je určen pouze pro postmenopauzální ženy.

Přípravek EVISTA nesmí být podáván ženám v reprodukčním věku. Podávání raloxifenu těhotné ženě může způsobit poškození plodu. Pokud je tento lék omylem podáván během těhotenství nebo pacientka otěhotní při jeho užívání, měla by být informována o potenciálním riziku pro plod (viz 5.3)

Není známo, zda se raloxifen vylučuje do mateřského mléka. Jeho klinické použití tudíž nelze u kojících žen doporučit. Přípravek EVISTA může ovlivnit vývoj dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Raloxifen nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve studiích na prevenci a léčbu osteoporózy zahrnujících přes 13 000 postmenopauzálních žen byly všechny nežádoucí účinky zaznamenávány. Léčba v těchto studiích trvala 6 až 60 měsíců. Většina nežádoucích účinků obvykle nevyžadovala přerušeni léčby.

Ve studiích na prevenci osteoporózy se ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku vyskytlo u 10,7% pacientek z 581 léčených přípravkem EVISTA a u 11,1% z 584 pacientek na placebo. Ve studiích na léčbu osteoporózy se ukončení léčby z důvodu klinické nežádoucí události vyskytlo u 12,8% pacientek z 2 557 léčených přípravkem EVISTA a u 11,1% z 2 576 pacientek na placebo.

Nežádoucí účinky spojené s užíváním raloxifenu v klinických studiích u osteoporózy jsou shrnuty v následující tabulce.

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků bylo použito následující vyjadřování frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), vzácné $\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$ velmi vzácné ($< 1/10,000$), neznámé (nelze odhadnout na základě dostupných údajů).

Cévní poruchy <i>Velmi časté:</i> Vazodilatace (návaly) <i>Méně časté:</i> Žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolizace, trombózy sítnicové žíly Zánět povrchových žil
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně <i>Časté:</i> Křeče dolních končetin
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání <i>Velmi časté:</i> Příznaky podobné chřipce <i>Časté:</i> Periferní edém

Výskyt vazodilatace (návalů) byl mírně vyšší u pacientek léčených přípravkem EVISTA oproti pacientkám na placebo (klinické studie k prevenci osteoporózy, ženy 2 až 8 let po menopauze, 24,3% EVISTA a 18,2% placebo; klinické studie k léčbě osteoporózy, průměrný věk 66 let, 10,6% EVISTA a 7,1% placebo). Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytovaly v prvních 6 měsících léčby, poté docházelo k jejich prvnímu výskytu jen zřídka.

Ve studii, do které bylo zařazeno 10101 postmenopauzálních žen s dokumentovaným srdečním onemocněním nebo se zvýšeným rizikem vzniku srdečních příhod (RUTH), byl výskyt vasodilatace (návalů) 7,8% u pacientek léčených raloxifenem a 4,7% pacientek léčených placebem.

Žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolizace a trombózy sítnicové žíly se ve všech placebem kontrolovaných klinických studiích použití raloxifenu při osteoporóze vyskytovaly s frekvencí přibližně 0,8% nebo 3,22 případů na 1 000 pacientek a rok. U pacientek léčených přípravkem EVISTA bylo zjištěno relativní riziko 1,60 (CI 0,95; 2,71) ve srovnání s placebem.

Riziko tromboembolických příhod bylo nejvyšší v průběhu prvních čtyř měsíců léčby. Zánět povrchových žil se vyskytoval s frekvencí nižší než 1%.

Ve studii RUTH došlo ve skupině raloxifenu k venózním tromboembolickým příhodám s frekvencí přibližně 2,0% nebo 3,88 případů na 1000 pacientek za jeden rok a 1,4% nebo 2,7 případů na 1000 pacientek za jeden rok ve skupině placebo. Poměr rizika pro všechny příhody žilní trombózy ve studii RUTH byl HR=1,44 (1,06-1,95). Superficiální žilní tromboflebitida se vyskytla s frekvencí 1% ve skupině raloxifenu a 0,6% ve skupině placebo.

Dalším popisovaným nežádoucím účinkem byly křeče v dolních končetinách (klinické studie k prevenci osteoporózy 5,5% EVISTA, 1,9% placebo; klinické studie k léčbě osteoporózy, 9,2% EVISTA a 6% placebo). Ve studii RUTH byly křeče v dolních končetinách pozorovány u 12,1% pacientek léčených raloxifenem a 8,3% pacientek léčených placebem.

Příznaky podobné chřipce byly hlášeny u 16,2% pacientek léčených přípravkem EVISTA a u 14,0% pacientek na placebo.

Další pozorovaná změna nebyla statisticky významná ($p > 0,05$), ale vykazovala signifikantní závislost na dávce. Šlo o periferní edém, jehož incidence byla v klinických studiích k prevenci osteoporózy 3,1% u přípravku EVISTA a 1,9% u placeba, v klinických studiích k léčbě osteoporózy 7,1% u přípravku EVISTA a 6,1% u placeba.

Ve studii RUTH došlo k výskytu periferních edémů u 14,1% pacientek léčených raloxifenem a u 11,7% pacientek léčených placebem, což bylo statisticky významné.

Během léčby raloxifenem v placebem kontrolovaných studiích léčby osteoporózy bylo hlášeno mírné snížení počtu krevních destiček (6-10%).

Bylo hlášeno několik případů mírného zvýšení hodnot ALT a/nebo AST, kdy nebylo možno vyloučit souvislost s léčbou raloxifenem. U pacientů na placebo byla frekvence zvýšení těchto hodnot podobná.

Ve studii u postmenopauzálních žen s dokumentovaným srdečním onemocněním nebo se zvýšeným rizikem vzniku srdečních příhod (RUTH) se další nežádoucí účinek cholelitiáza projevil u 3,3% pacientek léčených raloxifenem a 2,6% pacientek léčených placebem. Četnost provedení cholecystektomie nebyla u raloxifenu (2,3%) a placeba (2,0%) statisticky významně odlišná.

V některých klinických studiích byl přípravek EVISTA ($n=317$) srovnáván s kontinuálně podávanou ($n=110$) nebo cyklickou ($n=205$) hormonální substituční léčbou (HRT). Výskyt napětí v prsou a děložního krvácení u pacientek léčených přípravkem EVISTA byl významně nižší než u žen léčených jakoukoliv formou HRT.

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí příhody hlášené z postmarketingového období.

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků bylo použito následující vyjadřování frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), vzácné $\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$ velmi vzácné ($< 1/10,000$), neznámé (nelze odhadnout na základě dostupných údajů).

Poruchy krve a lymfatického systému <i>Velmi vzácné:</i> trombocytopenie
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi vzácné:</i> Gastrointestinální příznaky jako nevolnost, zvracení, bolest břicha, dyspepsie
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání <i>Vzácné:</i> periferní edém
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde <i>Velmi vzácné:</i> Zvýšený krevní tlak
Poruchy nervového systému <i>Velmi vzácné:</i> Bolest hlavy včetně migrény
Poruchy kůže a podkoží <i>Velmi vzácné:</i> Vyrážka
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů <i>Velmi vzácné:</i> Mírné příznaky u prsů jako je bolest, zvětšení a citlivost
Cévní poruchy <i>Vzácné:</i> venózní tromboembolické reakce <i>Velmi vzácné:</i> arteriální tromboembolické reakce

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly denní dávky 600 mg po dobu 8 týdnů a 120 mg po dobu 3 let dobře tolerovány.

U dospělých pacientů byly v případě požití dávek vyšších než 120 mg hlášeny křeče v nohou a závrať.

Při náhodném předávkování u dětí do 2 let byly maximální hlášené dávky 180 mg. U dětí symptomy náhodného předávkování zahrnovaly ataxii, závrať, zvracení, vyrážku, průjem, třes, zrudnutí a vzestup alkalické fosfatázy.

Nejvyšší dávky při předávkování byly přibližně 1,5 gramu. V souvislosti s předávkováním nebylo hlášeno žádné úmrtí.

Neexistuje žádné specifické antidotum pro raloxifenhydrochlorid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní modulátor estrogenních receptorů (SERM).
ATC kód: G03XC01.

Jako selektivní modulátor estrogenních receptorů (SERM) má raloxifen selektivní agonistické nebo antagonistické účinky v tkáních citlivých na působení estrogenů. Působí jako agonista na kostní tkáň a částečně na metabolismus cholesterolu (snižuje celkový a LDL cholesterol), agonistické působení se však neuplatňuje v hypothalamu, v děložní tkáni a tkáni mléčné žlázy.

Biologické účinky raloxifenu, stejně jako estrogenů, jsou zprostředkovány vazbou o vysoké afinitě na estrogenní receptory a regulací exprese genů. Výsledkem této vazby je v různých tkáních rozdílná exprese mnohočetných genů, které jsou regulovány estrogeny. Dle nejnovějších poznatků může estrogenní receptor regulovat expresi genu alespoň dvěma různými cestami, které jsou specifické pro ligand, tkáň a/nebo gen.

a) Účinky na skelet

Pokles koncentrací estrogenů po menopauze vede k významnému zvýšení osteoresorpce, k úbytku kostní hmoty a zvýšenému riziku fraktur. Úbytek kostní hmoty je zvláště rychlý prvních deset let po menopauze, kdy kompenzatorní zvýšení kostní novotvorby dostatečně nevyrovnává ztráty kostní hmoty resorpcí. Další rizikové faktory, které mohou vést k rozvoji osteoporózy, zahrnují: časnou menopauzu, osteopenii (alespoň 1 směrodatnou odchylku (SD) pod maximem kostní hmoty), křehkou tělesnou konstituci, bělošský či asijský původ, osteoporózu v rodinné anamnéze. Substituční léčby obecně upravují nadměrnou resorpci kosti. U postmenopauzálních žen s osteoporózou snižuje přípravek EVISTA výskyt vertebrálních fraktur, chrání kostní hmotu před dalším úbytkem a zvyšuje densitu kostního minerálu (BMD).

Vzhledem k těmto rizikovým faktorům je prevence osteoporózy přípravkem EVISTA indikována u žen do 10 let po menopauze s BMD bederní páteře mezi 1,0 a 2,5 SD pod průměrnou hodnotou mladých zdravých žen s přihlédnutím na vysoké celoživotní riziko osteoporotických fraktur. Rovněž je přípravek EVISTA lékem indikovaným k léčbě osteoporózy nebo manifestované osteoporózy u žen s BMD bederní páteře 2,5 SD pod průměrnou hodnotou mladých zdravých žen a/nebo vertebrálními zlomeninami bez ohledu na BMD.

i) Incidence zlomenin: Ve studii s 7 705 postmenopauzálními ženami o prům. věku 66 let s osteoporózou bez zlomeniny nebo osteoporózou se zlomeninou redukovala tříletá terapie přípravkem EVISTA incidenci vertebrálních fraktur o 47% (RR 0,53, CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$), respektive 31% (RR 0,69, CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$). 45 žen s osteoporózou bez zlomeniny nebo 15 žen s osteoporózou se zlomeninou by bylo třeba léčit přípravkem EVISTA 3 roky, aby se zabránilo jedné nebo více vertebrálním frakturám. Terapie přípravkem EVISTA po dobu 4 let redukovala incidenci vertebrálních fraktur o 46% (RR 0,54, CI 0,38, 0,75), respektive o 32% (RR 0,68, CI 0,56, 0,83) u žen

s osteoporózou bez zlomeniny nebo s osteoporózou se zlomeninou. Konkrétně 4. rok redukoval přípravek EVISTA riziko nových vertebrálních fraktur o 39% (RR 0,61, CI 0,43, 0,88). Účinek na nonvertebrální fraktury nebyl prokázán. Od 4. do 8. roku mohly pacientky současně užívat bisfosfonáty, kalcitonin a fluoridy a všechny ženy v této studii dostávaly suplementaci vápníkem a vitamínem D.

Ve studii RUTH byl jako sekundární endpoint sledován celkový výskyt klinicky potvrzených fraktur. Přípravek EVISTA snížil výskyt vertebrálních fraktur o 35% ve srovnání s placebem (HR 0,65, CI 0,47, 0,89). Tyto výsledky mohly být nežádoucím způsobem ovlivněny počátečními rozdíly v BMD a vertebrálními frakturami.

Mezi léčebnými skupinami nebyl rozdíl ve výskytu nonvertebrálních fraktur. V průběhu celé doby studie bylo povoleno současné užívání dalších přípravků ovlivňující kostní metabolismus.

ii) **Denzita kostního minerálu (BMD).** Účinnost přípravku EVISTA podávaného jednou denně u postmenopauzálních žen do 60 let, ať již s prodělanou hysterektomií či bez ní, byla posuzována po dvouleté léčebné období. Ženy byly 2-8 let po menopauze. Do tří studií bylo zařazeno 1 764 postmenopauzálních žen, kterým byla podáván přípravek EVISTA a kalcium nebo placebo a kalcium. Jedné z těchto studií se zúčastnily ženy, které dříve prodělaly hysterektomii. Přípravek EVISTA, ve srovnání s placebem, způsobil významné zvýšení denzity kostního minerálu jak v kyčli a páteři, tak v celém těle. Tento nárůst denzity kostního minerálu byl obecně 2% ve srovnání s placebem. Podobný nárůst BMD byl pozorován u léčených pacientek, které užívaly přípravek EVISTA po dobu až 7 let. Vyjádřeno procenty, bylo ve studiích k prevenci osteoporózy u 37% subjektů zaznamenáno snížení BMD a u 63% zvýšení BMD v páteři, v kyčli bylo u 29% zaznamenáno snížení a u 71% zvýšení BMD.

iii) **Kinetika kalcia.** Přípravek EVISTA a estrogény mají podobný vliv na kostní remodelaci a metabolismus kalcia. Přípravek EVISTA způsobil pokles kostní resorpce a průměrný pozitivní posun v kalciové rovnováze o 60 mg na den, a to díky sníženým ztrátám kalcia močí.

iv) **Histomorfometrie (kvalita kosti).** Ve studii srovnávající přípravek EVISTA s estrogény byla kost u obou podávaných léků histologicky normální, bez průkazu defektů mineralizace, plst'ovité kosti či fibrózy dřene.

Raloxifen tlumí osteoresorpci; tento účinek na kost se projevuje snížením hladiny biochemických markerů kostní remodelace v séru a moči, útlumem osteoresorpce, jak vyplývá ze studií kinetiky radionuklidu vápníku, zvýšením BMD a snížením incidence fraktur.

b) Účinky na metabolismus tuků a kardiovaskulární riziko

Klinické studie ukázaly, že denní dávka 60 mg přípravku EVISTA významně snižuje koncentraci celkového cholesterolu (o 3 až 6%) a LDL cholesterolu (o 4 až 10%). Největší pokles byl zaznamenán u žen s vysokou hladinou cholesterolu. Koncentrace HDL cholesterolu a triglyceridů se významně nezměnily. Po 3 letech léčby přípravkem EVISTA klesla koncentrace fibrinogenu (6,71%).

Ve studiích k léčbě osteoporózy musela být léčba hypercholesterolemie započata u významně nižšího počtu pacientek léčených přípravkem EVISTA ve srovnání s placebem.

U pacientek zahrnutých ve studii na léčbu osteoporózy neovlivnila osmiletá terapie přípravkem EVISTA významně riziko kardiovaskulárních příhod. Podobně ve studii RUTH raloxifen ve srovnání s placebem neovlivňoval výskyt infarktu myokardu, hospitalizace z důvodu akutního koronárního syndromu, mozkové mrtvice a celkovou mortalitu, včetně celkové mortality z kardiovaskulárních příčin (zvýšení rizika fatální mozkové příhody viz bod 4.4).

Relativní riziko žilních trombóz pozorovaných během léčby raloxifenem bylo 1,60 (CI 0,95, 2,71) při srovnání s placebem a 1,0 (CI 0,3, 6,2) při srovnání s estrogény nebo HRT. Riziko žilních trombóz bylo nejvyšší v prvních čtyřech měsících léčby.

c) Účinky na endometrium a pánevní dno

V klinických studiích přípravku EVISTA nestimuloval postmenopauzální endometrium dělohy. Ve srovnání s placebem nebylo podávání raloxifenu spojeno se špiněním či krvácením nebo hyperplasií endometria. Téměř 3 000 vyšetření transvaginální ultrasonografií (TVU) u 831 žen bylo posuzováno ve všech dávkovacích schématech. Tloušťka endometria u pacientek léčených raloxifenem se nelišila od skupiny na placebo. Po 3leté léčbě bylo pozorováno zvětšení tloušťky endometria vyšetřením pomocí TVU o alespoň 5 mm u 1,9% z 211 žen léčených 60 mg raloxifenu denně v porovnání s 1,8% z 219 žen na placebo. Navíc nebyl u obou skupin zjištěn žádný rozdíl ve výskytu hlášeného děložního krvácení.

Biopsie endometria provedené po 6 měsících léčby přípravkem EVISTA 60 mg denně prokázaly u všech pacientek neproliferativní endometrium. Navíc, ve studii s dávkou 2,5x vyšší než doporučená dávka přípravku EVISTA, nebyla prokázána žádná proliferace endometria a žádné zvětšení objemu dělohy.

Ve studii k léčbě osteoporózy byla tloušťka endometria kontrolována v ročním intervalu u podskupiny studijní populace (1 644 pacientek) po dobu 4 let. Výsledky měření se po 4 letech nelišily od počátečních hodnot. U pacientek léčených přípravkem EVISTA ve srovnání s placebem nebyly žádné rozdíly v incidenci děložního krvácení (špinění) a výtoku. Méně pacientek léčených přípravkem EVISTA ve srovnání s placebem potřebovalo chirurgický výkon z důvodu prolapsu dělohy. Údaje o bezpečnosti po 3 letech léčby raloxifenem svědčí o tom, že při léčbě raloxifenem nedochází k vyššímu výskytu ochabnutí pánevního dna a operačních výkonů v oblasti pánevního dna.

Raloxifen nezvyšoval po 4 letech riziko vzniku karcinomu endometria a ovaria.

U postmenopauzálních žen, které užívaly raloxifen po dobu 4 let, byly hlášeny nezhoubné polypy endometria u 0,9% žen v porovnání s 0,3% žen na placebo.

d) Účinky na mléčnou žlázu

Přípravek EVISTA nemá stimulační účinek na tkáň mléčné žlázy. Ve všech placebem kontrolovaných studiích se přípravek EVISTA neodlišoval od placeba, co se týče frekvence a míry subjektivních obtíží s mléčnou žlázou (bez otoku, citlivosti, bolesti prsu).

Ve 4leté klinické studii (zahrnující 7 705 pacientek) bylo ve srovnání s placebem prokázáno statisticky významné snížení celkového rizika vzniku karcinomu prsu o 62%, (RR 0,38, CI 0,21, 0,69), riziko vzniku invazivního karcinomu prsu o 71%, (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) a riziko vzniku estrogen receptor (ER) pozitivního invazivního karcinomu prsu bylo sníženo o 79% (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Přípravek EVISTA nemá vliv na riziko vzniku karcinomu prsu s negativním ER. Tato pozorování podporují závěr, že raloxifen nemá žádný vnitřní estrogení účinek na tkáň mléčné žlázy.

e) Účinky na kognitivní funkce

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kognitivní funkce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Raloxifen je po perorálním podání rychle absorbován. Přibližně 60% perorálně podané látky se vstřebává. Prodělává rozsáhlou konjugaci s kyselinou glukuronovou. Absolutní biologická dostupnost raloxifenu je 2%. Čas k dosažení průměrné maximální plazmatické koncentrace a biologická dostupnost jsou funkcemi systémové konverze a enterohepatálního oběhu raloxifenu a jeho metabolitů s glukuronidem.

Distribuce

Raloxifen je v organismu extenzivně distribuován. Distribuční objem nezávisí na dávce. Raloxifen se výrazně váže na plazmatické bílkoviny (98-99%).

Metabolismus

Raloxifen podléhá rozsáhlé metabolizaci při prvním průchodu játry na konjugáty s glukuronidem: raloxifen-4'-glukuronid, raloxifen-6-glukuronid a raloxifen-6',4'-diglukuronid. Žádné jiné metabolity nebyly nalezeny. Raloxifen tvoří méně než 1% z kombinovaných koncentrací raloxifenu a glukuronidových metabolitů. Hladiny raloxifenu jsou udržovány enterohepatálním oběhem, s výsledným poločasem 27,7 hodin.

Z výsledků perorálního podání jednotlivé dávky raloxifenu lze předpovědět farmakokinetiku dávky mnohonásobné. Zvyšování dávky raloxifenu má za následek méně než proporcionální zvětšení plochy pod křivkou (AUC).

Exkrece

Většina dávky raloxifenu a glukuronidových metabolitů je vylučována během 5 dnů. Primárně se nalézají ve stolici, méně než 6% je vylučováno močí.

Zvláštní skupiny populace

Renální insuficience - Méně než 6% celkové dávky je vylučováno močí. V populační farmakokinetické studii upravilo 47% snížení netukové tělesné hmoty clearance kreatininu, což vedlo k 17% snížení clearance raloxifenu a 15% snížení clearance konjugátů raloxifenu.

Jaterní insuficience - Farmakokinetika jednotlivé dávky raloxifenu u pacientů s cirhózou a mírným poškozením jaterních funkcí (Child-Pugh class A) byla srovnána s farmakokinetikou u zdravých jedinců. Plazmatické koncentrace raloxifenu byly přibližně 2,5x vyšší než u kontrol a korelovaly s koncentracemi bilirubinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve 2leté studii sledující kancerogenitu přípravku na potkanech bylo pozorováno zvýšení výskytu ovariálních tumorů z granulózních a thekálních buněk u samic, jimž byla podávána vysoká dávka (279 mg/kg/den). Systémové vystavení (AUC) raloxifenu v této skupině bylo přibližně 400krát vyšší než u postmenopauzálních žen, kterým je podávána dávka 60 mg. V 21-měsíční studii, sledující kancerogenitu u myši, bylo pozorováno zvýšení výskytu testikulárních tumorů z intersticiálních buněk, adenomu a adenokarcinomu prostaty u samců, jimž byla podávána dávka 41 nebo 210 mg/kg, a leiomyblastomu prostaty u samců s dávkou 210 mg/kg. U myších samic byl prokázán vyšší výskyt ovariálních tumorů při dávce 9 až 242 mg/kg (0,3 až 32krát větší AUC než u lidí), včetně benigních a maligních tumorů z granulózních/thekálních buněk a benigních tumorů z buněk epiteliálních. V těchto studiích byly samice hlodavců léčeny v reprodukčním věku, kdy jejich ovaria byla funkční a vysoce citlivá na hormonální stimulaci. Na rozdíl od těchto vysoce reaktivních ovarii jsou lidská ovaria po menopauze relativně necitlivá na pohlavní hormonální stimulaci.

Raloxifen nebyl genotoxický v žádném z mnoha provedených testů.

Reprodukční a vývojové účinky pozorované na zvířatech jsou v souladu se známým farmakologickým profilem raloxifenu. U samic potkana v dávkách 0,1 až 10 mg/kg/den raloxifen během léčby přerušil estrinní cykly, ale neopozdil páření po skončení léčby a jen okrajově snížil množství mláďat, zvýšil délku gestace a změnil načasování událostí v neonatálním rozvoji. Při podání během preimplantační periody raloxifen opozdil a porušil implantaci embrya, což vyústilo v prodlouženou gestaci a nižší počet mláďat, ale vývoj potomků do odstavení nebyl ovlivněn. Studie teratogenity probíhaly na králících a potkanech. U králíků byly pozorovány potraty a malý výskyt ventrikulárních septálních defektů ($\geq 0,1$ mg/kg) a hydrocefalus (≥ 10 mg/kg). U potkanů se vyskytla retardace vývoje plodu, vlnitá žebra a kavitace ledvin (≥ 1 mg/kg).

Raloxifen je účinný antiestrogen na dělohu potkana a zabraňuje růstu estrogen-dependentních tumorů mléčné žlázy u potkanů a myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Povidon

Polysorbát 80

Laktosa

Monohydrát laktosy

Krosopovidon

Magnesium - stearát

Obal tablety:

Oxid titaničitý (E 171)

Polysorbát 80

Hydroxypropylmethylcelulosa

Makrogol 400

Karnaubský vosk

Inkoust:

Šelak

Racemický propylenglykol

Indigokarmín (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tablety EVISTA jsou baleny v PVC/PE/PCTFE blistrech nebo lahvích z vysokohustotního polyetylénu. Blistry obsahují 14, 28 nebo 84 tablet. Lahve obsahují 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5

NL-3991 RA Houten

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/073/001

EU/1/98/073/002

EU/1/98/073/003

EU/1/98/073/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. srpen 1998

Datum prodloužení registrace: 5. srpen 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lilly SA
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Španělsko

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Držitel rozhodnutí o registraci bude předkládat PSUR v tříletých intervalech