

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVISTA gefilmcoate tabletten 60 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere gefilmcoate tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene vrije base.

Hulpstof: elke tablet bevat lactose (149,90 mg)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gefilmcoate tablet.

-Ellipsvormig, witte tabletten met indruk van de code '4165'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EVISTA is geïndiceerd voor de behandeling en preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. Het is aangetoond dat EVISTA de incidentie van osteoporose gerelateerde vertebrale fracturen significant reduceert, maar niet van heupfracturen.

Wanneer men voor postmenopauzale vrouwen een keuze moet maken tussen EVISTA of andere therapieën, inclusief oestrogenen, dienen op individuele basis menopauzale symptomen, effecten op de baarmoeder en het borstweefsel, en cardiovasculaire risico's en voordelen in overweging te worden genomen (zie sectie 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis is dagelijks één tablet via orale toediening, die, zonder met de maaltijd rekening te houden, op ieder moment van de dag genomen kan worden. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor ouderen. Gezien de aard van het ziekteproces is EVISTA bestemd voor langdurig gebruik.

In het algemeen worden calcium- en vitamine D supplementen aangeraden bij vrouwen met een lage voedsel inname.

Gebruik bij nierinsufficiëntie:

EVISTA dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie sectie 4.3). Bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie dient EVISTA met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Gebruik bij leverinsufficiëntie:

EVISTA dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie sectie 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Mag niet worden gegeven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Actieve of anamnestiche veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (VTE), waaronder diep- veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in de vena retinalis.

Leverinsufficiëntie inclusief cholestasis.

Ernstige nierinsufficiëntie.

Onverklaarde baarmoederlijke bloedingen.

EVISTA mag niet worden gebruikt door patiënten met tekenen of symptomen van endometriumkanker omdat de veiligheid bij deze patiënten niet voldoende is bestudeerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Raloxifene is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen dat vergelijkbaar is met het gemelde risico dat geassocieerd is met het huidige gebruik van hormoonsubstitutie-therapie. De baten/risico-verhouding dient overwogen te worden bij patiënten met een risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen van welke etiologie dan ook. EVISTA dient stopgezet te worden in geval van ziekte of een situatie leidende tot een verlengde periode van immobilisatie. Stopzetting dient zo spoedig mogelijk te gebeuren in geval van die ziekte, of vanaf 3 dagen voordat de immobilisatie optreedt. Behandeling dient niet opnieuw begonnen te worden totdat de veroorzakende situatie voorbij is, en de patiënt volledig mobiel is.

In onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met geregistreerde coronaire hartaandoeningen of met een verhoogd risico op coronaire aandoeningen had raloxifene geen effect op het optreden van een hartinfarct, gehospitaliseerd acuut coronair syndroom, algehele mortaliteit, met inbegrip van algehele cardiovasculaire mortaliteit, of een beroerte in vergelijking tot placebo. Bij vrouwen was er echter wel een toename in sterfte als gevolg van een beroerte toegeschreven aan raloxifene.

Het optreden van mortaliteit als gevolg van een beroerte was 1,5 op de 1000 vrouwen per jaar voor placebo versus 2,2 op de 1000 vrouwen per jaar voor raloxifene. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer raloxifene wordt voorgeschreven aan postmenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van beroerte of andere kenmerkende risicofactoren voor een beroerte, zoals voorbijgaande ischemische aanval of atrium fibrillatie.

Er is geen bewijs van endometriumproliferatie. Elke bloeding van de uterus tijdens de behandeling met EVISTA is onverwacht en dient volledig onderzocht te worden door een specialist. De twee meest frequente diagnoses die geassocieerd waren met bloedingen van de uterus tijdens het gebruik van raloxifene waren atrofie van het endometrium en benigne endometrium-poliepen. Bij 0,9 % van de postmenopauzale vrouwen, die gedurende 4 jaar raloxifene-behandeling ontvingen, werden benigne endometrium-poliepen gerapporteerd, vergeleken met 0,3 % van de vrouwen die placebo kregen.

Raloxifene wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Eenmalige doses raloxifene toegediend aan patiënten met cirrose en lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) resulteerde in plasmaspiegels van raloxifene, die ongeveer 2,5 maal die van de controle-personen waren. Deze toename was evenredig met de totale bilirubine-concentraties. Totdat de veiligheid en effectiviteit nader zijn bepaald bij patiënten met leverinsufficiëntie, wordt het gebruik van EVISTA in deze patiëntenpopulatie niet aanbevolen. Het totaal serum bilirubine, gamma-glutamyl-transferase, alkalische fosfatase, ALT en AST dienen nauwkeurig te worden gevolgd gedurende de behandeling indien er verhoogde waarden worden waargenomen.

Beperkte klinische gegevens wijzen er op dat raloxifene bij patiënten met een voorgeschiedenis van een oraal oestrogeen geïnduceerde hypertriglyceridemie (> 5.6 mmol/l) geassocieerd kan zijn met een opvallende toename in serum triglyceriden. Bij patiënten met deze medische voorgeschiedenis dienen de serum triglyceriden te worden gecontroleerd gedurende het gebruik van raloxifene.

De veiligheid van EVISTA bij patiënten met borstkanker is niet voldoende bestudeerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van EVISTA met andere middelen ter behandeling van

een vroeg of gevorderd stadium van borstkanker. Daarom mag EVISTA alleen worden gebruikt ter preventie of behandeling van osteoporose nadat de behandeling van borstkanker, inclusief adjuvante therapie, is afgerond.

Aangezien de veiligheidsgegevens beperkt zijn omtrent gelijktijdige toediening van raloxifene met systemische oestrogenen, wordt dit niet aanbevolen.

EVISTA is niet effectief in het reduceren van vasodilataties (opvliegingen), of andere symptomen van de menopauze die geassocieerd zijn met oestrogeen deficiëntie.

EVISTA bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose intolerantie, het LAPP lactase tekort, of een glucose-galactose resorptiestoornis dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van hetzij calciumcarbonaat of aluminium en magnesiumhydroxide bevattende antacida heeft geen invloed op de systemische beschikbaarheid van raloxifene.

Gelijktijdige toediening van raloxifene en warfarine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van beide stoffen. Er zijn echter geringe dalingen in de protrombinetijd waargenomen, en indien raloxifene gelijktijdig met warfarine of andere coumarine-derivaten wordt gegeven, dient de protrombinetijd gevolgd te worden. Bij patiënten die reeds coumarine-therapie krijgen, kunnen effecten op de protrombinetijd zich gedurende enige weken na aanvang van de therapie met EVISTA ontwikkelen.

Raloxifene heeft geen invloed op de farmacokinetiek van methylprednisolon toegediend als enkelvoudige dosis.

Raloxifene heeft geen effect op de AUC in 'steady state' van digoxine. De C_{max} van digoxine nam met niet meer dan 5 % toe.

De invloed van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen op de raloxifene-plasmaspiegels werd onderzocht in de preventie- en behandlungsstudies. Tot de geneesmiddelen die vaak tegelijkertijd werden toegediend behoorden: paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen, en naproxen), orale antibiotica, H_1 antagonist, H_2 antagonist, en benzodiazepines. Er werden geen klinisch relevante effecten gevonden van combinatie met deze stoffen op de raloxifene-plasmaspiegels.

Indien het noodzakelijk was atrofische vaginale symptomen te behandelen was het gelijktijdig gebruik met vaginale oestrogeen preparaten toegestaan in het klinisch onderzoeksprogramma. Ten opzichte van placebo was er geen toename in het gebruik bij met EVISTA behandelde patiënten

In vitro vertoonde raloxifene geen interactie met de binding van warfarine, fenytoïne of tamoxifen.

Raloxifene dient niet gelijktijdig te worden toegediend met cholestyramine (of andere anionuitwisselende harsen), dat de absorptie en enterohepatische kringloop van raloxifene significant verlaagt.

De piek-concentraties van raloxifene zijn verlaagd bij gelijktijdige toediening met ampicilline. Echter, omdat de totale mate van absorptie en de eliminatiesnelheid van raloxifene niet worden beïnvloed, kan raloxifene gelijktijdig worden toegediend met ampicilline.

Raloxifene geeft een geringe verhoging van hormoon-bindende globuline-concentraties, waaronder geslachtshormoon bindende globuline (SHBG), thyroxine-bindende globuline (TBG), en corticosteroid-bindende globuline (CBG), met bijbehorende toenames van de totale hormoon concentraties. Deze veranderingen hebben geen invloed op de concentraties vrije hormonen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

EVISTA is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen.

EVISTA mag niet gebruikt worden door vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Raloxifene kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Indien dit geneesmiddel per ongeluk wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van het geneesmiddel, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de mogelijke schade voor de foetus (zie sectie 5.3).

Het is niet bekend of raloxifene wordt uitgescheiden in de moedermelk. Klinische toepassing kan derhalve niet worden aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. EVISTA kan de ontwikkeling van de baby beïnvloeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Een invloed van raloxifene op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken is niet bekend.

4.8 Bijwerkingen

In osteoporose behandeling en preventie studies bij meer dan 13.000 postmenopauzale vrouwen werden alle bijwerkingen geregistreerd. De duur van de behandeling in deze studies varieerde van 6 tot 60 maanden. De meerderheid van de bijwerkingen gaven gewoonlijk geen reden om de therapie te stoppen.

Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enige bijwerking in de preventiepopulatie trad op bij 10,7 % van de 581 met EVISTA behandelde patiënten, en bij 11,1 % van de 584 met placebo behandelde patiënten. Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enig klinisch ongewenste gebeurtenis in de behandelingspopulatie trad op bij 12,8 % van de 2557 met EVISTA behandelde patiënten en bij 11,1 % van de 2576 met placebo behandelde patiënten.

De bijwerkingen die zijn geassocieerd met het gebruik van raloxifene in klinische onderzoeken met betrekking tot osteoporose zijn samengevat in onderstaande tabel.

De volgende regel is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloedvataandoeningen
<i>Zeer vaak:</i> Vasodilatatie (opvliegingen)
<i>Soms:</i> Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, waaronder diep-veneuze trombose, pulmonaire embolie, trombose in de vena retinalis. Oppervlakkige tromboflebitis van de venen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
<i>Vaak:</i> Beenkrampen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
<i>Zeer vaak:</i> Griepachtige verschijnselen
<i>Vaak:</i> Perifeer oedeem

Vergeleken met placebo behandelde patiënten werd er een matige verhoging van het optreden van vasodilatatie (opvliegingen) gezien bij EVISTA patiënten (klinisch onderzoek naar de preventie van osteoporose, 2 tot 8 jaar postmenopauzaal, 24,3 % voor EVISTA en 18,2 % voor placebo; klinisch onderzoek naar de behandeling van osteoporose, gemiddelde leeftijd 66, 10,6 % voor EVISTA en 7,1 % voor placebo). Deze bijwerking was het meest frequent in de eerste 6 maanden van de behandeling, en trad zelden *de novo* op na die tijd.

In een studie met 10101 postmenopauzale vrouwen met gerapporteerde coronaire hartziekte of met een toegenomen risico voor coronaire gebeurtenissen (RUTH), was het voorkomen van vasodilatatie (opvliegingen) 7,8 % in de groep patiënten behandeld met raloxifene en 4,7 % in de groep patiënten behandeld met placebo.

In alle placebo-gecontroleerde klinische studies met raloxifene bij osteoporose traden veneuze trombo-embolische gebeurtenissen op, waaronder diep-veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in de vena retinalis, met een frequentie van ongeveer 0,8 % of 3,22 gevallen per 1000 patiëntenjaren. Ten opzichte van placebo werd een relatief risico van 1,60 (CI 0,95, 2,71) gezien bij met EVISTA behandelde patiënten. Het risico van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen was het grootst gedurende de eerste vier maanden van de behandeling. Oppervlakkige tromboflebitis van de venen trad op met een frequentie van minder dan 1 %.

In de RUTH studie kwamen veneuze trombo-embolische voorvallen voor met een frequentie van ongeveer 2,0 % of 3,88 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de raloxifengroep en 1,4 % of 2,70 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de placebogroep. De hazard ratio voor alle VTE voorvallen in de RUTH studie was HR = 1,44, (1,06 – 1,95). Oppervlakkige veneuze tromboflebitis kwam voor met een frequentie van 1 % in de raloxifengroep en 0,6 % in de placebogroep.

Een andere geconstateerde bijwerking was beenkrampen (5,5 % voor EVISTA en 1,9 % voor placebo in de preventiepopulatie en 9,2 % voor EVISTA en 6,0 % voor placebo in de behandelingspopulatie).

In de RUTH studie werden beenkrampen gezien bij 12,1 % van de met raloxifene behandelde patiënten en bij 8,3 % van de met placebo behandelde patiënten.

Griepachtige verschijnselen werden gerapporteerd bij 16,2 % van de met EVISTA behandelde patiënten en bij 14,0 % van de met placebo behandelde patiënten.

Een andere verandering werd gezien, die niet statistisch significant ($p > 0,05$) was, maar die een significante dosis-trend liet zien. Dit betrof perifeer oedeem, dat in het preventiepopulatie optrad met een incidentie van 3,1 % voor EVISTA en 1,9 % voor placebo en bij de behandelingspopulatie optrad met een incidentie van 7,1 % voor EVISTA en 6,1 % voor placebo.

In de RUTH studie kwam perifeer oedeem voor bij 14,1 % van de met raloxifene behandelde patiënten en bij 11,7 % van de met placebo behandelde patiënten, wat statistisch significant was.

Een lichte afname (6 - 10 %) van de bloedplaatjestelling is gerapporteerd gedurende de behandeling met raloxifene in placebo gecontroleerde klinische trials met raloxifene bij osteoporose.

Gevalen van matige toenames in AST en/of ALT zijn zelden gemeld. Hierbij kan een oorzakelijk verband met raloxifene niet worden uitgesloten. Eenzelfde frequentie in toenames werd gemeld bij patiënten die met een placebo werden behandeld.

In een studie (RUTH) met postmenopauzale vrouwen met gerapporteerde coronaire hartziekte of met een toegenomen risico voor coronaire gebeurtenissen, kwam een additionele bijwerking van galstenen voor bij 3,3 % van de patiënten behandeld met raloxifene en bij 2,6 % van de patiënten behandeld met placebo. De frequentie van Galblaasverwijdering voor raloxifene (2,3 %) was niet statistisch significant verschillend van placebo (2,0 %).

EVISTA (n = 317) werd in sommige klinische studies vergeleken met continu toegediende gecombineerde (n = 110) hormoon-substitutie-therapie (HST) of cyclisch toegediende HST (n = 205). De incidentie van borstklachten en uterine bloeding was bij met raloxifene behandelde vrouwen significant lager dan met beide vormen van HST behandeling.

De bijwerkingen gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring zijn gepresenteerd in de tabel hieronder:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Zeer zelden</i>): Trombocytopenie
Maagdarmstelselaandoeningen <i>Zeer zelden</i> : Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, abdominale pijn en dyspepsie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>Zelden</i> : Perifeer oedeem
Onderzoeken <i>Zeer zelden</i> : Toegenomen bloeddruk
Zenuwstelselaandoeningen <i>Zeer zelden</i> : Hoofdpijn, inclusief migraine
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Zeer zelden</i> : Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen <i>Zeer zelden</i> : Milde symptomen aan de borsten zoals pijn aan de borsten, opgezette borsten en gevoelige borsten.
Bloedvataandoeningen <i>Zelden</i> : Veneuze tromboembolische reactie <i>Zeer zelden</i> : Arteriële tromboembolische reactie

4.9 Overdosering

In sommige klinische onderzoeken werden dagelijkse doses van 600 mg gegeven gedurende 8 weken en dagelijkse doses van 120 mg gedurende 3 jaar. Geen gevallen van raloxifene-overdosering zijn gemeld gedurende klinische studies.

Bij volwassenen zijn symptomen van beenkrampen en duizeligheid gemeld bij patiënten die meer dan 120 mg als enkele dosis hadden ingenomen.

Bij toevallige overdosering bij kinderen jonger dan 2 jaar was de maximaal gemelde dosis 180 mg. Bij kinderen waren de symptomen van toevallige overdosering: ataxie, duizeligheid, overgeven, uitslag, diarree, tremor en blozen, en verhoging van de alkalinefosfatase.

De hoogste overdosering was bijna 1,5 gram. Er zijn geen dodelijke ongelukkengemeld geassocieerd met overdosering.

Er is geen specifiek antidotum voor raloxifenehydrochloride.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve Oestrogeen Receptor Modulator. ATC code is G03XC01.

Als selectieve oestrogeenreceptor-modulator (SERM) bezit raloxifene selectieve agonistische of antagonistische activiteiten op oestrogeen-gevoelige weefsels. Het werkt als een agonist op het bot en partieel op het cholesterolmetabolisme (afname in totaal- en LDL-cholesterol), maar niet in de hypothalamus of in de baarmoeder of op het borstweefsel.

De biologische functies van raloxifene worden, als die van oestrogenen, uitgeoefend via binding met hoge affiniteit aan de oestrogeenreceptor en via regulering van de genexpressie. Deze binding resulteert

in een differentiële expressie van meervoudige oestrogeen-gereguleerde genen in verschillende weefsels. Recente gegevens veronderstellen dat de oestrogeenreceptor de genexpressie via tenminste twee onderscheidende routes kan reguleren, die ligand- of weefsel- en/of gen-specifiek zijn.

a) *Effecten op het skelet*

De afname van oestrogenenbeschikbaarheid die optreedt tijdens de menopauze, leidt tot aanzienlijke toename van de botresorptie, verlies van de botmassa en risico op fracturen. Het botverlies treedt met name snel op in de eerste 10 jaar na de menopauze wanneer de compensatoire toename in botvorming onvoldoende is om het verlies door resorptie te compenseren. Andere risicofactoren die kunnen leiden tot de ontwikkeling van osteoporose omvatten: vroege menopauze; osteopenie (tenminste 1 SD onder de piek botmassa); slank postuur; Kaukasische of Aziatische etnische oorsprong; en een familievoorgeschiedenis van osteoporose. Substitutie therapieën maken gewoonlijk de excessieve botresorptie ongedaan. Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose reduceert EVISTA de incidentie van vertebrale fracturen, behoudt het de botmassa en verhoogt het de bot mineraal dichtheid (BMD).

Op basis van deze risicofactoren is preventie van osteoporose met EVISTA geïndiceerd voor vrouwen die niet langer dan tien jaar postmenopauzaal zijn, met een BMD van de wervelkolom tussen 1,0 en 2,5 SD onder de gemiddelde waarde van een gezonde jonge populatie, rekening houdend met hun hoge levenslange risico voor osteoporotische fracturen. Zo is EVISTA ook geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose of een bestaande osteoporose bij vrouwen met een BMD van de wervelkolom van 2,5 SD onder de gemiddelde waarde van gezonde jonge vrouwen en/of met vertebrale fracturen, zonder rekening te houden met de BMD.

i) Incidentie van fracturen. In een studie waaraan 7.705 postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar met osteoporose of osteoporose met een bestaande fractuur deelnamen, bleek na 3 jaar dat behandeling met EVISTA de incidentie van wervelfracturen met respectievelijk 47 % (RR 0,53, CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$) en 31 % (RR 0,69, CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$) was gereduceerd. 45 vrouwen met osteoporose of 15 vrouwen met osteoporose met een bestaande fractuur zouden gedurende 3 jaar met EVISTA behandeld moeten worden om een of meer wervelfracturen te voorkomen. Behandeling met EVISTA gedurende 4 jaar reduceerde de incidentie van vertebrale fracturen met 46 % (RR 0,54 CI 0,38, 0,75) en 32 % (RR 0,68 CI 0,56, 0,83) respectievelijk bij patiënten met osteoporose of osteoporose met een bestaande fractuur. In het vierde jaar alleen reduceerde EVISTA het risico op nieuwe vertebrale fracturen met 39 % (RR 0,61, CI 0,43-0,88). Een effect op niet vertebrale fracturen is nog niet aangetoond. Vanaf het vierde tot het achtste jaar werd bij patiënten gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten, calcitonine en fluoriden toegestaan en alle patiënten in deze studie kregen calcium- en vitamine D-suppletie.

In de RUTH studie werden alle klinische fracturen verzameld als een secundair eindpunt. Evista verminderde de incidentie van klinische wervel fracturen met 35 % vergeleken met placebo (HR 0,65, CI 0,47 0,89). Deze resultaten zijn mogelijk verward door baseline verschillen in BMD en wervel fracturen, Er was geen verschil tussen de behandelgroepen in de incidentie van nieuwe niet-vertebrale fracturen. Tijdens de hele duur van de studie was gelijktijdig gebruik van andere bot-actieve medicatie toegestaan.

ii) Botmineraaldichtheid (BMD): De werkzaamheid van EVISTA eenmaal daags bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd tot 60 jaar met of zonder baarmoeder werd vastgesteld in een behandelperiode van 2 jaar. De vrouwen waren 2 tot 8 jaar postmenopauzaal. Drie studies omvatten 1764 postmenopauzale vrouwen, die behandeld werden met EVISTA calcium of calcium suppletie en placebo. Een van deze studies betrof vrouwen, die in het verleden een hysterectomie hadden ondergaan. EVISTA veroorzaakte significante toenames in botdichtheid van de heupen en van de wervelkolom, alsook van de totale hoeveelheid lichaams-mineraal massa vergeleken met placebo. Ten opzichte van placebo bedroeg deze toename in BMD in het algemeen 2 %. Een gelijksoortige toename in BMD werd gezien in de behandelingspopulatie die EVISTA tot en met zeven jaar kreeg. Het percentage personen in de preventieonderzoeken met een toename of afname in BMD was: voor wervelkolom een afname bij 37 %, en een toename bij 63 %; en voor de totale heup een afname bij 29 % en een toename bij 71 %.

iii) Calciumkinetiek. EVISTA en oestrogeen hebben een vergelijkbaar effect op de botvorming en het calciummetabolisme. EVISTA werd geassocieerd met een afname van botresorptie en een gemiddelde positieve verschuiving in de calciumbalans van 60 mg per dag, hoofdzakelijk door een afgenomen verlies van calcium via de urine.

iv) Histomorfometrie (botkwaliteit). In een vergelijkende studie van EVISTA met oestrogeen was bot van patiënten die met een van beide behandeld waren histologisch normaal, zonder aanwijzingen voor mineralisatie-defecten, vezelbot of mergfibrose.

Raloxifene vermindert de botresorptie: dit effect op het bot manifesteert zich als afname in serum – en urinespiegels van biochemische markers van de botturnover, afname van de botresorptie gebaseerd op kinetiekstudies met radio-actief calcium, toename in BMD en afname in de incidentie van fracturen.

b) Effect op lipidenmetabolisme en cardiovasculaire risico's

Klinische studies tonen aan dat een dagelijkse dosis van 60 mg EVISTA het totaal cholesterol (3 tot 6 %) en LDL-cholesterol (4 tot 10 %) significant verlaagt. Vrouwen met de hoogste baseline cholesterolspiegels lieten de grootste afnames zien. HDL-cholesterol- en triglycerideconcentraties veranderden niet significant. Afname van fibrinogeen (6,71 %) werd waargenomen na 3 jaar behandeling met EVISTA. In het onderzoek naar de behandeling van osteoporose werden, vergeleken met placebo, bij de met EVISTA behandelde patiënten significant minder hypolipidaemische behandelingen geïnitieerd.

Behandeling met EVISTA gedurende 8 jaar beïnvloedde het risico op cardiovasculaire aandoeningen bij ingesloten patiënten in het osteoporose behandelingsonderzoek niet significant. Overeenkomstig, in de RUTH studie, had raloxifene geen invloed op de incidentie van myocard infarct, gehospitaliseerd acuut coronair syndroom, beroerte, of overall mortaliteit, inclusief overall cardiovasculair mortaliteit, vergeleken met placebo (voor de toename in risico van fatale beroerte zie rubriek 4.4).

Het relatieve risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen die werden waargenomen tijdens raloxifene-behandeling was 1,60 (CI 0,95, 2,71) t.o.v. placebo en 1,0 (CI 0,3, 6,2) ten opzichte van oestrogeen of hormonale substitutietherapie. Het risico van trombo-embolische gebeurtenissen was het grootst gedurende de eerste vier maanden van de behandeling.

c) Effect op het endometrium en op de bekkenbodem

In klinische studies stimuleerde EVISTA het postmenopauzale endometrium niet. Vergeleken met placebo was raloxifene niet geassocieerd met spotting of bloeding of endometriumhyperplasie. Bijna 3.000 transvaginale ultrasound onderzoeken werden geëvalueerd van 831 vrouwen in alle dosis-groepen. De met raloxifene behandelde vrouwen hadden op consistente wijze een endometriumdikte die niet te onderscheiden was van placebo. Na drie jaar behandeling werd een toename van endometriumdikte van tenminste 5 mm gemeten, beoordeling d.m.v. transvaginale ultrasound onderzoek, bij 1,9 % van de 211 vrouwen die met 60 mg/dag raloxifene werden behandeld vergeleken met 1,8 % van de 219 vrouwen die placebo hadden gekregen. Er waren geen verschillen tussen raloxifene en placebogroepen m.b.t. de incidentie van uterine bloedingen.

Endometriumbiopsieën die na 6 maanden therapie met 60 mg/dag EVISTA werden genomen, lieten bij alle patiënten nonproliferatief endometrium zien. Bovendien was er in een studie met 2,5 keer de aanbevolen dagelijkse dosering van EVISTA geen bewijs van endometriumproliferatie, en geen toename in uterus-omvang.

In het onderzoek naar de behandeling van osteoporose werd de dikte van het endometrium gedurende 4 jaar jaarlijks geëvalueerd bij een subgroep van de studiepopulatie (1644 patiënten). Na 4 jaar behandeling waren de metingen van de endometriumdikte bij de met EVISTA behandelde vrouwen niet verschillend t.o.v. de uitgangswaarde. Er was geen verschil tussen met EVISTA en met placebo behandelde vrouwen in de incidentie van vaginale bloedingen (spotting) of vaginale afscheiding. Met EVISTA behandelde vrouwen hadden minder vaak een chirurgische ingreep nodig voor

baarmoederprolaps dan placebo behandelde vrouwen. Veiligheidsdata van 3 jaar behandeling met raloxifene toont aan dat raloxifene behandeling geen toename geeft van bekkenbodemperslappening en een chirurgische ingreep aan de bekkenbodem.

Na 4 jaar verhoogde raloxifene de kans op endometriumkanker en ovariumkanker niet. Bij 0,9 % van de postmenopauzale vrouwen, die gedurende 4 jaar raloxifene-behandeling ontvingen, werden benigne endometrium-poliepen gerapporteerd, vergeleken met 0,3 % van de vrouwen die placebo kregen.

d) Effect op borstweefsel

EVISTA stimuleert borstweefsel niet. Over alle placebo-gecontroleerde studies genomen was er geen onderscheid tussen EVISTA en placebo m.b.t. frequentie en ernst van klachten van de borsten (geen zwelling, gevoeligheid en pijnlijke borsten).

Gedurende 4 jaar osteoporose behandelingsonderzoek (waarbij 7705 patiënten waren betrokken), reduceerde behandeling met EVISTA vergeleken met placebo het risico op mammacarcinoom met 62 % (RR 0,38; CI 0,21,0,69), het risico op infiltrerend mammacarcinoom met 71 % (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) en het risico van infiltrerend oestrogenreceptorpositieve (ER) mammacarcinoom met 79 % (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). EVISTA heeft geen effect op het risico van een ER-negatief mammacarcinoom. Deze bevindingen ondersteunen de conclusie dat raloxifene geen intrinsiek oestrogen agonistisch effect heeft op borstweefsel.

e) Effect op het cognitief functioneren

Er werden geen ongewenste effecten waargenomen ten aanzien van het cognitief functioneren.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Raloxifene wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Ongeveer 60 % van een orale dosis wordt geabsorbeerd. Er is een uitgebreide presystemische glucuronidering. De absolute biologische beschikbaarheid van raloxifene is 2 %. De benodigde tijd tot de gemiddelde piekplasmaspiegel en de biologische beschikbaarheid zijn functies van systemische omzetting en de enterohepatische kringloop van raloxifene en haar glucuronide-metabolieten.

Distributie

Raloxifene wordt uitgebreid gedistribueerd in het lichaam. Het verdelingsvolume is dosis-onafhankelijk. Raloxifene wordt sterk gebonden aan de plasma-eiwitten (98 - 99 %)

Metabolisme

Raloxifene ondergaat uitgebreid first-pass metabolisme tot de glucuronide-conjugaten: raloxifene-4'-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide, en raloxifene-6, 4'-diglucuronide. Er werden geen andere metabolieten gedetecteerd. Raloxifene maakt voor minder dan 1 % deel uit de gecombineerde concentraties raloxifene en glucuronide-metabolieten. Raloxifene-spiegels worden gehandhaafd door een enterohepatische kringloop, resulterend in een plasma halfwaardetijd van 27,7 uur.

Resultaten van eenmalige orale doses raloxifene voorspellen een farmacokinetiek van meervoudige doses. Toenemende doses raloxifene resulteren in een iets minder dan recht-evenredige toename in de oppervlakte onder de plasma-tijd-concentratie curve (AUC).

Excretie

Het merendeel van een dosis raloxifene en glucuronide-metabolieten wordt binnen 5 dagen uitgescheiden, en hoofdzakelijk teruggevonden in de faeces, met minder dan 6 % uitgescheiden in de urine.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie - Minder dan 6 % van de totale dosis wordt uitgescheiden in de urine. In een populatie-farmacokinetiekstudie leidde een 47 % afname van het schrale lichaamsgewicht aangepaste creatinine-klaring tot een 17 % afname van raloxifene-klaring en een 15 % afname in de klaring van raloxifene-conjugaten.

Leverinsufficiëntie - De farmacokinetiek van een eenmalige dosis raloxifene in patiënten met cirrose en een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) is vergeleken met die in gezonde personen. De plasmaspiegels van raloxifene waren ongeveer 2,5 maal hoger dan bij controle-personen, en correleerden met de bilirubine-concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten, werd een toename gezien van ovariumtumoren van granulosa-cel/theca-cel oorsprong bij de vrouwtjes in de hoge-dosis groep (279 mg/kg/dag). De systemische blootstelling (AUC) aan raloxifene in deze groep was ongeveer 400 maal die van postmenopauzale vrouwen, die een dosering van 60 mg toegediend kregen. In een carcinogeniteitsstudie van 21 maanden bij muizen was er een toegenomen incidentie van testiculaire interstitiële celtumoren en prostaatadenomen en adenomacarcinomen bij de mannetjes die 41 of 210 mg/kg ontvingen, en prostaat-leiomyoblastoom bij mannetjes die 210 mg/kg ontvingen. Bij vrouwtjes muizen die 9 tot 242 mg/kg (0,3 tot 32 maal de AUC bij mensen) ontvingen, was de incidentie van ovariumtumoren, inclusief benigne en maligne tumoren van granulosa-cel/theca-cel oorsprong en benigne tumoren van epitheelcel oorsprong verhoogd. De vrouwtjes-knaagdieren in deze studies werden behandeld tijdens hun reproductieve levensfase, waarin hun ovaria functioneerden, en zeer gevoelig waren voor hormonale stimulering. In tegenstelling tot de zeer gevoelige ovaria in dit knaagdiermodel, zijn de humane ovaria na de menopauze betrekkelijk ongevoelig voor reproductieve hormonale stimulering.

Raloxifene was in geen enkele test van de uitgebreide reeks testsystemen genotoxisch.

De geobserveerde reproductieve- en ontwikkelingseffecten in dieren komen overeen met het bekende farmacologische profiel van raloxifene. Bij doseringen van 0,1 tot 10 mg/kg/dag bij vrouwtjes-ratten verstoorde raloxifene tijdens de behandeling de oestriscyclus van vrouwtjes-ratten, maar vertraagde na stopzetting van de behandeling fertiele paringen niet, en verminderde de worpgrootte slechts marginaal, verlengde de duur van de dracht, en veranderde de chronologie van de neonatale ontwikkeling. Wanneer het gegeven wordt tijdens de pre-innestelingsfase vertraagde en verstoorde raloxifene de innesteling van het embryo, leidend tot een verlengde dracht, en afgenomen worpgrootte, maar de ontwikkeling van geboorte tot verspening werd niet beïnvloed. Teratogeniteitsstudies zijn uitgevoerd bij konijnen en ratten. Bij konijnen werden miskramen en een geringe mate van ventriculaire septum-defecten ($\geq 0,1$ mg/kg) en hydrocefalie (≥ 10 mg/kg) gezien. Bij ratten trad retardatie van de foetale ontwikkeling op, zwevende ribben en niercavities (≥ 1 mg/kg).

Raloxifene is een krachtig anti-oestrogeen in de uterus van de rat en voorkwam groei van oestrogeen-afhankelijke mammatumoren bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Povidon
Polysorbaat 80
Lactose (watervrij)
Lactose-monohydraat
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Tablet-coating:

Titaandioxide (E171)
Polysorbaat 80
Hypromellose
Macrogol 400
Carnauba-was

Inkt:

Schellak
Propyleenglycol
Indigokarmijn (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

EVISTA-tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PCTFE -blisters of in HDPE-flacons. Stripverpakkingen bevatten 14, 28 of 84 tabletten. Flacons bevatten 100 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in ieder land in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 Munich
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/073/001

EU/1/98/073/002

EU/1/98/073/003

EU/1/98/073/004

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 5 augustus 1998

Datum laatste hernieuwing: 8 augustus 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

**A. HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Lilly S.A.
Avda.de la Industria 30
28108 Alcobendas-Madrid
Spanje

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal de PSUR iedere 3 jaar indienen .

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

FLES ETIKET, FLES VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVISTA 60 mg gefilmcoate tabletten
raloxifenehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere gefilmcoate tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose

Zie de bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 gefilmcoate tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 Munich
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/073/004

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Evista

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING GEFILMCOATE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVISTA 60 mg gefilmcoate tabletten
raloxifenehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere gefilmcoate tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose

Zie de bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 gefilmcoate tabletten
28 gefilmcoate tabletten
84 gefilmcoate tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 Munich
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/073/001 14 gefilmcoate tabletten
EU/1/98/073/002 28 gefilmcoate tabletten
EU/1/98/073/003 84 gefilmcoate tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Evista

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER (ALLE BLISTERVERPAKKINGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVISTA 60 mg gefilmcoate tabletten
raloxifenehydrochloride

2. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

EVISTA 60 mg gefilmcoate tabletten raloxifenehydrochloride

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Hebt u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is EVISTA en waarvoor wordt het gebruikt.
2. Wat u moet weten voordat u EVISTA inneemt.
3. Hoe wordt EVISTA ingenomen.
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u EVISTA.
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EVISTA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

EVISTA behoort tot een groep van niet-hormonale geneesmiddelen genaamd Selectieve Oestrogeen Receptor Modulators (SERMs). Wanneer een vrouw de overgang (= menopauze) bereikt, gaat de hoeveelheid vrouwelijk geslachtshormoon omlaag. EVISTA bootst sommige van de nuttige effecten van oestrogeen na de overgang na.

EVISTA wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij vrouwen na de overgang en ter voorkoming van osteoporose. EVISTA verlaagt het risico van wervelbreuken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Het is niet aangetoond dat EVISTA het risico van heupfracturen verlaagt.

Osteoporose is een ziekte die uw botten dun en breekbaar maakt - deze aandoening komt met name voor bij vrouwen na de overgang. Hoewel er in het begin geen klachten hoeven te zijn, vergroot osteoporose de kans op botbreuken, met name in uw wervelkolom, heupen en polsen, en kan het rugpijn, verlies van lichaamslengte en een kromme rug veroorzaken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EVISTA INNEEMT

Neem EVISTA niet in:

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor raloxifene of voor één van de andere bestanddelen van EVISTA.
- Als de mogelijkheid nog bestaat dat u zwanger wordt, zou EVISTA schade kunnen toebrengen aan uw ongeboren kind.
- Als u behandeld wordt of behandeld bent geweest voor bloedstolsels (diep-veneuze trombose, longembolie of trombose in de ader van het netvlies).
- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor raloxifene of voor één van de andere bestanddelen van EVISTA.

- Als u een leverziekte heeft (bijvoorbeeld levercirrose, een lichte leverfunctiestoornis of geelzucht).
- Als u onverklaarde vaginale bloedingen heeft. Dit moet door uw arts onderzocht worden (zie volgende paragraaf).
- Als u op dit moment baarmoederkanker heeft omdat er onvoldoende ervaring is in het gebruik van EVISTA bij vrouwen met deze ziekten.
- Als u ernstige nierfunctieproblemen heeft.

Wees extra voorzichtig met EVISTA:

De volgende punten zijn redenen waarom dit geneesmiddel niet geschikt kan zijn voor u. Wanneer een van deze op u van toepassing is, praat u dan met uw dokter voordat u dit geneesmiddel neemt.

- Als u immobiel bent voor enige tijd, zoals het aan een rolstoel gebonden zijn, noodzakelijke ziekenhuisopname, of in bed moeten blijven terwijl u herstelt van een operatie, of een onverwachte ziekte.
- Als u orale oestrogeentherapie krijgt.
- Als u borstkanker heeft, omdat er onvoldoende ervaring is met het gebruik van EVISTA bij vrouwen met deze ziekte.
- Indien u een CVA (bijvoorbeeld beroerte) heeft gehad, of indien uw arts u verteld heeft dat u een hoog risico heeft om er één te krijgen.

Het is onwaarschijnlijk dat EVISTA vaginale bloedingen kan veroorzaken. Elke vaginale bloeding gedurende de behandeling met EVISTA is dus onverwacht. U dient dit door uw dokter te laten onderzoeken.

EVISTA heeft geen invloed op postmenopauzale symptomen zoals opvliegingen.

EVISTA verlaagt het totale cholesterol en LDL (“slechte”) cholesterol. Het verandert de triglyceriden of HDL (“goede”) cholesterol in het algemeen niet. Als u echter in het verleden oestrogenen hebt gebruikt en extreme verhogingen van triglyceriden hebt gehad, dient u dit met uw arts te bespreken voordat u EVISTA gaat gebruiken.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Indien u digitalisgeneesmiddelen gebruikt voor uw hart of antistollingsmiddelen zoals warfarine om uw bloed te verdunnen, kan het nodig zijn dat uw dokter uw dosering voor deze geneesmiddelen aanpast.

Vertel uw arts wanneer u cholestyramine gebruikt, dat voornamelijk wordt gebruikt als lipidenverlagend geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

EVISTA is alleen voor gebruik door vrouwen na de overgang en dient niet genomen te worden door vrouwen die nog steeds een baby zouden kunnen krijgen. EVISTA zou uw ongeboren kind kunnen schaden.

Neem geen EVISTA in de periode van borstvoeding omdat het in uw moedermelk kan worden uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Van EVISTA zijn geen effecten bekend op de rijvaardigheid of het gebruik van machines.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van EVISTA:

Als uw arts u verteld heeft dat u een intolerantie heeft voor lactose, een soort suiker, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. HOE WORDT EVISTA INGENOMEN

Volg bij het innemen van dit geneesmiddel nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De dosering is 1 tablet per dag. Het maakt niet uit op welk moment van de dag u uw tablet inneemt, maar het innemen iedere dag op hetzelfde tijdstip helpt u de tablet niet te vergeten. U kunt het innemen met of zonder voedsel.

De tabletten zijn voor orale toediening.

Slik de tablet in zijn geheel in. Als u dat wenst kunt u er een glas water bij drinken.

Uw dokter zal u vertellen hoe lang u dient door te gaan EVISTA te gebruiken. De dokter kan ook adviseren om calciumsuppletie en vitamine D suppletie te gebruiken.

Als u stopt met het innemen van EVISTA

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit geneesmiddel te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten EVISTA in te nemen

Neem een tablet in zodra u zich het herinnert, en ga dan door zoals voorheen.

Wat u moet doen als u meer van EVISTA heeft ingenomen dan u zou mogen

Vertel het uw dokter of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan EVISTA bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meerderheid aan bijwerkingen die gezien zijn met EVISTA zijn mild geweest.

De meest voorkomende bijwerkingen (die optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:

- Opvliegingen (vaatverwijding)
- Griepachtige verschijnselen

Vaak voorkomende bijwerkingen (die optreden bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers) zijn:

- Beenkrampen
- Gezwollen handen, voeten en benen (perifere vochtophoping)
- Galstenen.

Soms optredende bijwerkingen (die optreden bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers) zijn:

- Verhoogd risico op bloedstolsels in de benen (diep-veneuze trombose)
- Verhoogd risico op bloedstolsels in de longen (longembolie)
- Verhoogd risico op bloedstolsels in de ogen (trombose in de ader van het oognetvlies)
- Rode en pijnlijke huid rond de ader (oppervlakkige ontsteking van de ader)

Zeer zelden optredende bijwerkingen (die optreden bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers) zijn:

- Huiduitslag
- Maag-darm symptomen zoals misselijkheid, braken, buikpijn en een gestoorde spijsvertering
- Verhoogde bloeddruk

- Afname van het aantal bloedplaatjes
- Bloedstolsel in een slagader; dat kan bijvoorbeeld leiden tot een beroerte
- Hoofdpijn, waaronder migraine
- Milde symptomen van de borsten zoals pijn aan de borsten, opgezette borsten en gevoelige borsten.

In zeldzame gevallen kunnen bloedspiegels van leverenzymen worden verhoogd gedurende de behandeling met EVISTA.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EVISTA

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik EVISTA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat EVISTA

- Het werkzame bestanddeel is raloxifenehydrochloride. Elke tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene.
- De andere bestanddelen zijn:
Tabletkern: Povidon, polysorbaat 80, watervrij lactose, lactose-monohydraat, crospovidon, magnesiumstearaat.
Tabletcoating: Titaandioxide (E171), hypromellose, macrogol 400, carnauba-was.
Inkt: Schellak, propyleenglycol, indigokarmijn (E132).

Hoe ziet EVISTA er uit en de inhoud van de verpakking

EVISTA zijn witte, ovale, gefilmcoate tabletten met indruk van het nummer "4165". Ze zijn verpakt in strips of in plastic flacons. De stripverpakkingen bevatten 14, 28 of 84 tabletten. De flacons bevatten 100 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsoorten in ieder land in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, D-81379 Munich, Duitsland.

Fabrikant

- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spanje.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

България

Медис, д.о.о., Словения
Тел. +386 1 589 69 00

Česká republika

Meda Pharma s.r.o.
Tel: +420 234 064 201

Danmark

Meda AS
Tlf: +45 44 52 88 88

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel. +49-(0) 89 7808 0

Eesti

MediNet International Ltd.
Tel: +372 6261 025

Ελλάδα

Φαρμασερβ-Λίλλυ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 62 14 60

Ireland

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44-(0) 1753 893 600

Ísland

Meda AB, Svíþjóð
Simi: +46-(0) 8 630 19 00

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

MediNet International Ltd.
Tel: +371 67 805 140

Lietuva

MediNet International Ltd.
Tel. +370 5 2688 490

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

Magyarország

Goodwill Pharma Kft.
Tel: +36 62 443 571

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Meda A/S
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Polska

Meda Pharmaceuticals Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 697 71 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Lda.
Tel: +351 21 4232010

România

Medis, d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 589 69 00

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 1 589 69 00

Slovenská republika

Meda Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 4914 0172

Suomi/Finland

Meda Oy
Puh./Tel: +358 20 720 9550

Sverige

Meda AB
Tel: +46-(0) 8 630 19 00

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44-(0) 1753 893 600

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>