

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

EVISTA 60 mg film coated tablets

EVISTA филм таблетки по 60 mg

| | |
|--|------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № II-11158 / 13.07.03 | |
| 677/28.06.03 | Меню |

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филм таблетка съдържа 60 mg raloxifene hydrochloride (ралоксифен хидрохлорид), еквивалентен на 56 mg raloxifene free base (ралоксифен свободна база). За ексципиентите вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Film coated tablets (филм таблетки). - Елипсовидни, бели таблетки, с отпечатан код 4165.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

EVISTA е показана за лечение и профилактика на остеопорозата при жени в постменопауза. Установено е значимо намаляване на честотата на вертебралните, но не и на тазовите фрактури.

При определяне на средството на избор между EVISTA или друга терапия, включително с естрогени, при всяка конкретна жена в постменопауза трябва да се вземат пред вид симптомите, по време на менопаузата, ефектът върху тъканите на матката и млечните жлези и сърдечно-съдовият риск и полза (вж. Раздел 5.1).

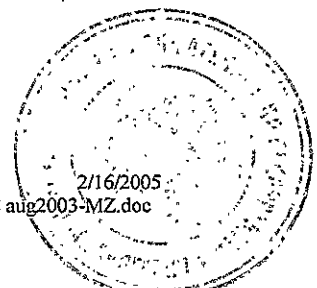
4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната доза е една таблетка дневно, приложена перорално, като медикаментът може да се приема по всяко време на денонощието, независимо от часовете на хранене. Не се налага промяна на дозата при жени в напреднала възраст. Поради естеството на заболяването, EVISTA е предназначен за продължителна употреба.

По принцип, се препоръчва добавяне на калций и витамин Д при жени, чиято диета е бедна на тези вещества.

4.3 Противопоказания

Да не се прилага при жени със запазена детеродна способност..



Сегашни или минали епизоди на венозна тромбоемболия (VTE), включително тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия и тромбоза на ретиналните вени.

Свърхчувствителност към ралоксифен или някой от ексципиентите в таблетката.

Нарушение на чернодробните функции, включително холестаза.

Тежка степен на бъбречна недостатъчност.

Маточно кръвотечение с неустановена причина.

EVISTA не трябва да се прилага при пациенти с признаци или симптоми на злокачествени тумори на ендометриума, тъй като безопасността при тези групи пациенти не е адекватно проучена.

4.4. Специални предупреждения и специални предупреждения за употреба

Употребата на ралоксифен е свързана с повишен риск от поява на тромбоемболии, подобно докладвания риск, свързан с прилагането на хормоно-заместителна терапия. При пациенти с риск от венозна тромбоемболия независимо от етиологията ѝ, трябва да има в предвид съотношението риск-полза. Прилагането на EVISTA трябва да се прекрати в случаите на болести или състояния, водещи до продължителна имобилизация. Терапията трябва да се спре веднага след началото на заболяването или 3 дни преди да се направи имобилизация. Лечението не трябва да се възобновява преди да са отстранени причините за имобилизацията и подвижността на пациента да е напълно възстановена.

Няма доказателства, че ралоксифен предизвиква пролиферация на ендометриума. Всяко маточно кръвотечение по време на терапия с EVISTA се счита за необичайно и трябва да бъде изяснено от специалист. Двете най-чести диагнози при маточно кръвотечение по време на терапия с ралоксифен са били атрофия на ендометриума и доброкачествени ендометриални полипи. При жени в постменопауза, лекувани с ралоксифен в продължение на 4 години са съобщавани ендометриални полипи, при 0,9%, в сравнение с 0,3% при жените, лекувани плацебо.

Ралоксифен се метаболизира предимно в черния дроб. Еднократни дози на ралоксифен, прилагани при пациенти с цироза и лека степен на чернодробна недостатъчност (Клас А по Child-Pugh) води до плазмени концентрации на ралоксифен приблизително 2,5 пъти по-високи от тези при контролите. Увеличението корелира с концентрацията на общия билирубин. Докато не бъдат получени повече данни за безопасността и ефективността на препарата при пациенти с чернодробна недостатъчност, при тази популация лечението с EVISTA не се препоръчва. Серумните нива на общия билирубин, гама-глутамил трансферазата, алкалната фосфатаза, АЛАТ и АСАТ трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението, ако са били установени повишени стойности.

Ограничени клинични данни предполагат, че при пациенти с анамнеза за индуцирана от орални естрогени хипертриглицеридемия (>5.6 mmol/l), ралоксифен може да се свърже с явно увеличаване на серумните триглицериди. Пациентите с такава анамнеза трябва да бъдат мониторираны по време на приема на ралоксифен.

Няма адекватни проучвания за безопасността на Evista при пациентки с рак на гърдата. Няма данни за едновременно приложение на Evista и лекарства за лечение на ранен и напреднал рак на гърдата или лекарства за адювантно лечение. Затова Evista трябва да се използва за лечение и профилактика на остеопороза само след приключване на лечението на рака на гърдата, включително и след завършване на адювантната терапия

Тъй като няма данни от едновременното прилагане със системни естрогени, такава употреба не се препоръчва.

EVISTA не е ефективен за намаляване на вазодилатацията (горещите вълни) или на други климактерични симптоми, свързани с намаленото естрогенно ниво.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременен прием на антиацидни средства, съдържащи калциев карбонат или алуминиев и магнезиев хидроксид, не повлиява бионаличността на ралоксифен.

Едновременното прилагане на ралоксифен и варфарин не води до промени във фармакокинетиката на нито едно от веществата. Наблюдава се обаче леко намаляване на протромбиновото време и ако ралоксифен се предписва едновременно с варфарин или с други производни на кумарина, протромбиновото време трябва да се следи. Ефектът върху протромбиновото може да се прояви след няколко седмици, ако лечението с EVISTA започне при пациенти, които са на антикоагулантна терапия с кумаринови препарати.

Ралоксифен не оказва влияние върху фармакокинетиката на метилпреднизолон, приложен в еднократна доза.

Ралоксифенът не променя площта под кривата на зависимост на плазмената концентрация на дигоксина от времето (AUC) при достигната равновесна кинетика на дигоксина. C_{max} на дигоксина нараства с не повече от 5%.

Влиянието на едновременното приемане на други препарати върху плазмените концентрации на ралоксифен е изследвано в проучвания за профилактично и лечебно действие. Най-често прилаганите едновременно медикаменти включват: парацетамол, нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен и напроксен), перорални антибиотици, H1-блокери, H2-блокери и бензодиазелинови производни. Не са установени клинично значими промени в плазмената концентрация на ралоксифен при едновременното приложение на тези лекарства с него.

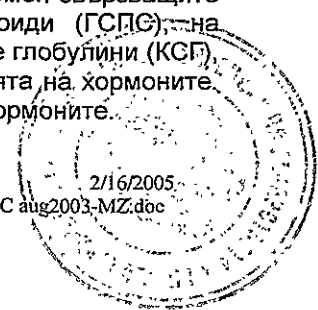
При едно от клинични изпитания схемата предвиждаше на пациентите с индикации за лечение на симптомите на влаглищна атрофия да бъде разрешено едновременно да използват и естрогенни препарати за вагинално приложение. В сравнение с плацебо групата, честотата на използване на такива препарати при групата, третирана с EVISTA не бе увеличена.

Ралоксифен не влияе върху свързването на варфарина, фенитоина или тамоксифена *in vitro*.

Ралоксифен не трябва да се назначава едновременно с холестирамин (или с други йонообменни смоли), които значително намаляват абсорбцията и ентерохепаталния кръговрат на ралоксифен.

Максималните серумни концентрации на ралоксифен намаляват при едновременно прилагане на ампицилин. Но, тъй като степента на абсорбция и скоростта на отделяне на ралоксифен не се променят, ралоксифен може да се прилага едновременно с ампицилин.

Ралоксифен предизвиква слабо повишаване на концентрацията на хормон-свързващите глобулини, включително на глобулините, свързващи половите стероиди (ГСПС); на тироксин-свързващите глобулини (ТСГ) и на кортикостероид-свързващите глобулини (КСГ), като се наблюдава и съответно увеличаване на тоталната концентрацията на хормоните. Тези изменения не повлияват концентрацията на свободната форма на хормоните.



4.6. Бременност и кърмене

EVISTA се прилага само при жени в постменопауза.

EVISTA не трябва да се прилага при жени със запазена детеродна способност. Ралоксифен може да доведе до увреждане на плода, ако се прилага при бременни жени. Ако по погрешка бъде използван по време на бременността или пациентката забременее по време на лечението с него, тя трябва да бъде запозната с възможните рискове от увреждане на плода (Вж. Раздел 5.3.).

Не е известно дали ралоксифен се отделя в майчиното мляко. Поради тази причина не се препоръчва използването му от жени, които кърмят. EVISTA може да повлияе развитието на кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са установени никакви ефекти на ралоксифен върху способността за шофиране или за работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При изследвания, включващи повече от 13 000 жени, са регистрирани всички нежелани лекарствени реакции. Продължителността на лечение при тези изследвания е била от 6 до 60 месеца. Повечето от нежеланите лекарствени реакции не са станали причина за прекратяване на терапията.

В популацията, изследвана за профилактично действие, честотата на прекратяването на лечението поради нежелани лекарствени реакции бе 10,7% при 581 пациенти, третирани с EVISTA и 11,1% при 584 пациенти, приемащи плацебо. При популацията изследвана за терапевтично действие честотата на прекратяването на терапията поради появата на каквито и да било нежелани лекарствени реакции бе 12,8% при 2 557 пациенти лекувани с EVISTA и 11,1% при 2,576 пациенти, приемащи плацебо.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с употребата на ралоксифен при клинични проучвания са обобщени в таблицата по-долу

Съдови нарушения

Много чести (> 10%) вазодилатация (горещи вълни)

Нечести (0,1-1%) случаи на венозна тромбоемболия, вкл. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, тромбоза на вената на ретината.

Тромбоза на повърхностните вени

Нарушения на скелетно-мускулната система и съединителната тъкан

Чести (1-10%) крампи на краката

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение

Много чести (>10%) Грипоподобен синдром

Чести (1-10%) Периферен оток

В сравнение с плацебо-третираните пациенти настъпването на вазодилатация (горещи вълни) е леко повишено при пациентите на Евиста (клинични изпитвания за профилактика на остеопороза, 2 до 8 години постменопаузални, 24,3 % Evista и 18,2 % плацебо; клинични изпитвания за лечение на остеопороза, средна възраст 66, 10,6% за Evista и 7,1% плацебо). Тези нежелани лекарствени реакции са наблюдавани най-често през първите 6 месеца от лечението и рядко се появяват de novo след това.

При всички плацебо контролирани клинични изпитвания честотата на епизодите на венозна тромбоемболия, включително тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия и тромбоза на ретиналната вена бе приблизително равна на 0,8 % или на 3,22 случая за 1000 пациента годишно. Относителен риск (ОР) при пациенти, третирани с EVISTA бе 1,6 (Доверителен интервал (ДИ) 0,95 - 2,71) в сравнение с тези на плацебо. Вероятността за поява на тромбоемболия бе най-висока през първите четири месеца от началото на терапията. Честотата на тромбоза на повърхностните вени бе по-малка от 1%.

Други наблюдавани нежелани лекарствени реакции са - крампи на долните крайници (5,5% за EVISTA срещу 1,9% за плацебо от популацията, изследвана за профилактично действие и 9,2% за EVISTA срещу 6,0 % за плацебо от популацията за изследване на терапевтичен ефект).

Грипоподобен синдром е докладван до 16,2% при пациенти лекувани с Евиста и до 14 % при третираните с плацебо.

Беше регистрирано и още едно отклонение, което е статистически незначимо по честота ($p > 0,05$), но показва значима зависимост от дозата. Касае се за периферни отоци, които се появяват в популацията, изследвана за профилактика с честота 3,1% при лекуваните с EVISTA и 1,9% при приемащите плацебо, а в популацията, изследвана за лечебен ефект - с честота 7,1 % за EVISTA и 6,1% за плацебо.

Съобщава се за леко намаляване на броя на тромбоцитите (6-10%) по време на лечението с EVISTA.

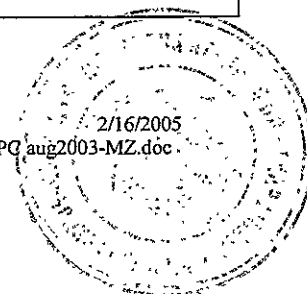
Регистрирани са редки случаи, на умерено повишаване на серумните нива на AST и/или ALT, като не може да се изключи причинно-следствената връзка с употребата на ралоксифен. Подобна честота е отбелязана сред пациентите на плацебо.

При някои от клиничните изпитвания бе извършено сравнение между пациенти, лекувани с EVISTA (n=317) и пациенти, подложени на непрекъсната комбинирана (n=110) хормон-заместваща терапия (ХЗТ) и пациенти, подложени на циклична (n=205) ХЗТ. Честотата на симптоми, свързани с млечните жлези и на маточно кръвотечение при пациентите, лекувани с ралоксифен беше значително по-ниска в сравнение с честотата им при жени, лекувани по която и да е от схемите на ХЗТ.

Описаните по-долу случаи са докладвани от постмаркетинговия опит

Нарушения от страна на стомашно-чревния тракт

Много рядко (<0,01%) Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, коремни болки, диспепсия



| |
|---|
| <u>Изследвания</u> |
| Много рядко (< 0,01%) Повишено кръвно налягане |
| <u>Нарушения от страна на нервната система</u> |
| Много рядко (< 0,01%) главоболие, мигрена |
| <u>Нарушения от страна на кожата и кожните тъкани</u> |
| Много рядко (< 0,01%) обрив |
| <u>Нарушения на репродуктивната система и гръдната жлеза</u> |
| Много рядко (< 0,01%) Леки симптоми в гръдната жлеза като болка, увеличение и напрежение. |

4.9. Предозиране

При хора не са описани случаи на предозиране. Дневна доза от 600 mg, прилагана в продължение на 8 седмици и дозата от 120 mg, прилагана при клинични изпитания върху повече от 2 500 жени в постменопауза в продължение на 3 години имат добра поносимост. За ралоксифен хидрохлорид не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Лекарствена група: Селективен модулатор на естрогенните рецептори (СМЕР). Код по АТС: G03X C01

Като селективен модулатор на естрогенните рецептори (СМЕР), ралоксифен действа като селективен агонист или антагонист върху естроген-зависими тъкани. Той действа като агонист върху костната тъкан и отчасти и върху обмяната на холестерола (намалява нивото на общия LDL холестерола), но няма такъв ефект върху хипоталамуса, тъканите на матката и млечните жлези.

Биологичното действие на ралоксифен, подобно на това на естрогена, се медира чрез високоафинитетно свързване с естрогенните рецептори и регулация на генната експресия. Това свързване води до диференцирана експресия в различни тъкани на множествените естроген-зависими гени. Най-новите данни показват, че естрогенният рецептор може да регулира генната експресия по най-малко два различни механизма, които са лиганд-, тъкан- и/или ген-специфични.

а) Действие върху скелетните кости

Намалената бионаличност на естрогенния хормон по време на менопаузата води до повишаване на резорбцията на костно вещество, загуба на костна маса и увеличава риска от фрактури. Загубата на костна маса е особено бърз процес през първите 10 години след настъпване на менопаузата, когато компенсаторното повишаване на натрупването на

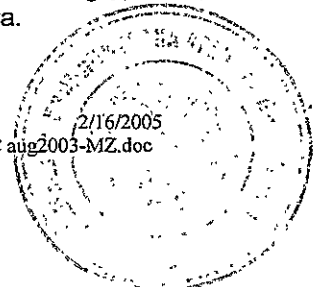
костно вещество е недостатъчно, за да възстанови загубите от резорбцията. Други рискови фактори, за развитието на остеопороза включват ранно начало на менопаузата; остеопения (най-малко 1 стандартно отклонение под пиковата костна маса); фрагилна конституция; принадлежност към европеидната или монголоидната раси; и фамилна анамнеза за остеопороза. Заместителната терапия по правило забавя процесите на патологична костна резорбция. При жени в постменопауза, които страдат от остеопороза EVISTA намалява честотата на вертебралните фрактури, запазва количеството на костната маса и увеличава костно-минералната плътност (КМП).

На базата на тези рискови фактори, профилактика на остеопорозата с EVISTA е показана при жени в период до десет години след излизане от климактериума, при които КМП на гръбначния стълб е по-ниска с 1,0 до 2,5 стандартни отклонения от средната стойност на КМП при популацията от здрави, млади жени, имайки предвид високия риск от фрактури в резултат на остеопороза, свързан с напредналата възраст. Също така, EVISTA е показана за лечение на остеопороза или напреднала остеопороза при жени с КМП на гръбнака с 2,5 стандартни отклонения по-ниска от средната стойност на КМП за популация от здрави млади жени и/или при наличие на вертебрални фрактури, независимо от стойностите на КМП.

i) Честота на фрактурите. При изследване, проведено върху 7 705 жени в постменопауза със средна възраст 66 години и с остеопороза или остеопороза с наличие на фрактура, лечението с EVISTA в продължение на 3 години доведе до намаляване на честотата на вертебрални фрактури съответно с 47% (ОР 0,53; Доверителен интервал (ДИ) 0,35 - 0,79; $p < 0,001$) и с 31% (ОР 0,69; ДИ 0,56 - 0,86; $p < 0,001$). Би трябвало 45 жени, страдащи от остеопороза или 15 жени с остеопороза плюс наличие на фрактура да бъдат лекувани с EVISTA в продължение на 3 години, за да може да се предотврати появата на една или повече нови вертебрални фрактури. Лечение с Евиста за 4 години намалява случаите на вертебрални фрактури до 46% (ОР 0,54, ДИ 0,38 - 0,75) и 32% (ОР 0,68, ДИ 0,56 - 0,83) при пациенти с остеопороза или остеопороза при налична фрактура респективно. Само през четвъртата година Evista намалява риска от нови вертебрални фрактури до 39 % (ОР 0,61, ДИ 0,43 - 0,88). През 4-тата година, на пациентите е разрешен прием на бифосфонати, калцитонин и флуориди. Не е доказано, че EVISTA е ефикасен при фрактури на други кости, освен прешлените. Всички пациенти включени в това изследване са получавали като добавка калций и витамин D.

ii) Костно-минерална плътност (КМП): Ефикасността на EVISTA веднъж дневно при жени в постменопауза не по-възрастни от 60 години и със запазена или отстранена матка е била установена за период на двегодишно лечение. Постменопаузата при тези жени е била от 2 до 8 години. В три от клиничните изпитания бяха включени общо 1 764 жени след климактериума, които бяха лекувани с EVISTA плюс калциеви добавки или с плацебо плюс калциеви добавки. За едното от тези изпитания бяха подбрани жени с хистеректомия. EVISTA предизвика значимо покачване на костната плътност на таза и гръбначния стълб, както и на тоталната минерална маса в организма, в сравнение с плацебото. Това покачване обикновено беше изразено в 2%-увеличаване на КМП в сравнение с плацебо ефекта. Подобен ефект върху КМП бе наблюдаван и при популацията, включена в изпитанието за доказване на терапевтична ефикасност. При изпитанието за профилактично действие процентът на участниците, при които се установи увеличаване или намаляване на КМП по време на прилагането на ралоксифен беше както следва: за гръбначния стълб - 37% с намаляване и 63% с увеличаване; и за таза като цяло - 29 % с намаляване и 71% с увеличаване.

iii) Кинетика на калция. EVISTA и естрогенът имат подобно действие върху ремоделирането на костите и калциевата обмяна. Действието на EVISTA се свързва с намалена костна резорбция и позитивиране на общия калциев баланс с 60 mg дневно, предимно като резултат от намаляване на излъчването на калций с урината.



iv) Хистоморфометрия (качество на костната тъкан). При изследвания за сравняване на действието на EVISTA с действието на естрогени бе установено, че костната тъкан от пациентите, третирани с EVISTA или с естроген е с нормална хистология и няма данни за дефекти в минерализацията или втъкана фиброза в костната тъкан или костния мозък.

Ралоксифен намалява резорбцията на костно вещество; този ефект върху костите се проявява с намаляване на нивата на маркерите за костен кръговрат в серума и урината; с намаляване на резорбцията на костно вещество, установено чрез изследване на кинетиката на радиоактивен изотоп на калция; с увеличаване на КМП; и с намаляване на честотата на фрактурите.

б) Влияние върху липидната обмяна и риска от сърдечносъдови заболявания

Клиничните изпитания показаха, че дневната доза от 60 mg EVISTA значително намалява количеството на общия холестерол (от 3 до 6%) и LDL холестерола (4 до 10%). При жените с най-високи изходни нива на холестерола това понижение е най-голямо. Концентрациите на холестерола от липопротеините с висока плътност (HDL) и на триглицеридите не показват значителни промени. След тригодишно лечение с EVISTA намалява фибриногенът (6,71%). При изпитанията за лечение на остеопорозата необходимост от започване на хиполипемична терапия се появи при значително по-малък брой пациенти, третирани с EVISTA в сравнение с плацебо.

Лечение с Евиста в продължение на 4 години не повлиява значително риска от кардиоваскуларни случаи при пациенти, включени в изпитването за лечение на остеопороза

Установено е, че относителния риск за възникване на венозна тромбоемболия при лекуваните с ралоксифен е 1,60 (ДИ 0,95 - 2,71) при сравняване тези на плацебо, а при сравняване с лекуваните с естроген или хормон-заместваща терапия тя е 1,0 (ДИ 0,3-6,2). Вероятността от появата на тромбоемболии е най-голяма през първите четири месеца от началото на лечението.

в) Влияние върху ендометриума и тазовото дъно

При клиничните изпитвания беше установено, че EVISTA не стимулира ендометриума на постклимактеричната матка. В сравнение с плацебото, ралоксифен не предизвиква маркиране или маточно кръвотечение, или хиперплазия на ендометриума. Бяха преценени резултатите от близо 3 000 трансвагинални ехографски изследвания на 831 жени от всички групи, според различната дозировка. При жените, приемали ралоксифен дебелината на ендометриума, без изключения, бе неразличима от тази при третирани с плацебо. След лечение в продължение на 3 години увеличаване на дебелината на ендометриума с най-малко 5 mm, според данните от трансвагиналната ехография, бе установено при 1,9% от 211 жени, третирани с ралоксифен в доза 60 mg/ден, в сравнение с 1,8% от 219 жени, които са получавали плацебо. Не бе установена разлика между групите, приемащи ралоксифен и плацебо по отношение на честотата на регистриране на маточни кръвотечения.

Биопсично изследване на ендометриума, направено шест месеца след началото на лечение с EVISTA в доза 60 mg/ден показва наличие на непролиферативен ендометриум при всички изследвани. Освен това, при изпитания, при които EVISTA бе прилаган в 2,5 пъти по-висока от препоръчителната дневна доза не бяха установени данни за ендометриална пролиферация или за нарастване на обема на матката.

При клиничните изпитания за лечение на остеопороза, дебелината на ендометриума бе определяна ежегодно в продължение на 4 години за извадка от изследваната популация (1644 пациента). Стойностите на дебелината на ендометриума, измерени при жени след 4 годишен курс на лечение с EVISTA не се различаваха от първоначално измерените стойности. Не бе установена разлика между честотата на вагиналните кръвотечения (маркиране) или вагиналните течения при третираните с EVISTA и с плацебо. Броят на жените, при които се наложи хирургична интервенция по повод пролапс на матката бе по-малък при третираните с EVISTA, в сравнение с този при третираните с плацебо. Данните за безопасност в течение на три годишно лечение с ралоксифен предполагат, че лечението с ралоксифен не увеличава разхлабването на тазовото дъно и хирургичната корекция на тазовото дъно.

Прилаган в продължение на 4 години, ралоксифенът не увеличава риска от появата на злокачествени тумори на ендометриума или яйчниците. При жени в постменопауза, подложени на лечение с ралоксифен в продължение на 4 години за поява на ендометриални полипи се съобщава в 0,9 % от случаите, в сравнение с 0,3 % при жените, приемали плацебо.

г) Влияние върху млечните жлези

EVISTA не оказва стимулиращ ефект върху тъканите на гърдата. При всички проведени клинични изпитания, контролирани с плацебо групи, EVISTA беше неразличим от плацебото по отношение на честотата и тежестта на симптомите от страна на млечните жлези (липса на набъбване, напрежение или болка в гърдите).

По време на 4-годишно клинично изпитване за лечение на остеопороза (включващо 7705 пациенти), лечението с Евиста, сравнено с плацебо намалява риска от общ рак на гърдата до 62 (ОР 0,38, ДИ 0,21 - 0,69), и риска от инвазивен рак на гърдата 71% (ОР 0,29, ДИ 0,13 - 0,58) и риска от инвазивен естроген-рецептор позитивен (ER) до 79 % (ОР 0,21, ДИ 0,07 - 0,50). EVISTA не влияе върху вероятността за поява на естроген-независими злокачествени тумори на гърдата. Тези наблюдения са в подкрепа на заключението, че ралоксифенът не проявява естроген агонистично действие върху тъканите на млечната жлеза. Няма данни за ефекти на EVISTA върху рака на гърдата след четвъртата година

д) Ефекти върху познавателните функции

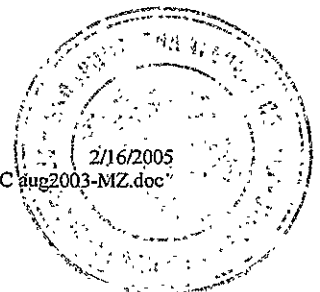
Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, засягащи познавателните функции.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Ралоксифен се резорбира бързо след перорално приложение. Резорбират се приблизително 60% от перорално приетата доза. Глюкуронидира се в значителна степен преди да достигне системното кръвообращение. Абсолютната бионаличност на ралоксифена е 2%. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация и бионаличност зависят от метаболизирането в организма и от ентерохепаталния кръвооток на ралоксифен и глюкуронидите му.

Разпределение в организма



Ралоксифен има голям обем на разпределение в организма. Обемът на разпределение не зависи от дозата. Ралоксифен има висока степен на свързване с плазмените белтъци (98-99%).

Метаболизъм

При първично преминаване през черния дроб, голяма част от ралоксифен конюгира с глюкуронова киселина до следните метаболити: ралоксифен-4'-глюкуронид, ралоксифен-6-глюкуронид и ралоксифен-4',6-диглюкуронид. Не са открити други метаболити. Неглюкурониран ралоксифен представлява по-малко от 1% от общата концентрация на ралоксифена и глюкуронидите му. Нивото на ралоксифен се поддържа чрез ентерохепатален кръговрат, като полуживотът му в плазмата достига 27,7 часа.

На базата на резултатите от пероралното прилагане на еднократна доза ралоксифен са изведени фармакокинетичните показатели за многократните дози. Увеличаване на дозата на ралоксифена води до по-малко от пропорционално увеличение на площта под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето (AUC).

Екскреция

Почти цялата приета доза ралоксифен и глюкуронидите му се отделят от организма за 5 дни предимно с изпражненията, като с урината се отделят по-малко от 6%.

Особени популации пациенти

Бъбречна недостатъчност - По-малко от 6% от цялата приета доза се отделя с урината. При популационно фармакокинетично проучване е установено, че намаляване с 47% на креатининовия клирънс преизчислен за телесна маса води до намаляване на клирънса на ралоксифен със 17% и до намаляване на клирънса на конюгатите на ралоксифен с 15%.

Чернодробна недостатъчност - Фармакокинетиката на еднократна доза ралоксифен, приложена при пациенти с цироза и лека степен на чернодробна недостатъчност (клас A по Child-Pugh) беше сравнена с тази при здрави индивиди. Плазмените концентрации на ралоксифен бяха приблизително 2,5 пъти по-високи от тези при контролите и показаха корелация с концентрацията на билирубина.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Беше наблюдавано повишаване на честотата на тумори на яйчника, произхождащи от гранулозотекалните клетки при женски животни при проучване при плъхове за канцерогенност, с продължителност две години. Бионаличността (AUC) на ралоксифена при тази група беше приблизително 400 пъти по-висока, отколкото при жени в постменопауза, които приемат по 60 mg дневно. При изследване на карциногеността при мишки в продължение на 21 месеца, беше наблюдавано увеличение на честотата на туморите на тестиса произхождащи от интерстициалните клетки, както и на честотата на аденомите и аденокарциномите на простатата при мъжките животни, третирани с 41 или 210 mg/kg, а така също и на честотата на лейомиобластомата на простатата при мъжки животни, третирани с 210 mg/kg. При женски мишки беше наблюдавано увеличаване на честотата на туморите на яйчника при групите, третирани с 9 до 242 mg/kg (AUC, равна на 0,3 до 32 пъти от AUC при хората), включващо развитие на доброкачествени и злокачествени тумори от гранулозотекален произход, и доброкачествени тумори с епителален произход. При тези изследвания женските гризачи бяха подложени на

лечение през репродуктивната си възраст и при запазени функции на яйчниците, когато са много чувствителни към хормонална стимулация. За разлика от високата степен на чувствителност на яйчниците при тези модели, яйчниците при човека след климактериума са относително нечувствителни към стимулация с хормони на размножаването.

Ралоксифен не показва генотоксичност при нито една от множеството тест системи, върху които бе изследван.

Влиянието върху репродуктивните функции и процесите на развитие, наблюдавани при животни съответства на известните фармакологични свойства на ралоксифен. При дози от 0,1 до 10 mg/kg на ден приложени върху женски плъхове, ралоксифен нарушава естроения цикъл на женските плъхове през периода на лечението, но не забавя оплодителния коитус след спиране на препарата и в незначителна степен намалява броя на потомството, повишава гестационното време и променя времетраенето на събитията в неонаталното развитие. Когато се прилага по време на преимплантационния период, ралоксифен забавя и нарушава процеса на имплантиране на ембриона, което води до по-голяма продължителност на бременността и намаляване на броя на новородените, но не влияе върху процесите на развитието на малките до възрастта за отбиване. Тератологичните изследвания бяха проведени върху зайци и плъхове. При зайците препаратът предизвика абортване и дефекти на междукламерната преграда, които са с ниска честота (при дози равни или по-ниски от 0,1 mg/kg), както и хидроцефалия (при дози равни или по-високи от 10 mg/kg). При плъховете бяха наблюдавани ретардация на развитието на зародиша, вълнообразно нагънати ребра и вдлъбване на бъбреците (при дози над 1 mg/kg).

Ралоксифен притежава мощен антиестрогенен ефект върху матката на плъхове и предотвратява нарастването на естроген-зависими тумори на млечните жлези при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Сърцевина на таблетката: povidone 12 mg, polysorbate 80 2.40 mg, anhydrous lactose 120 mg, lactose monohydrate 29.40 mg, crospovidone K-30 14.40 mg, magnesium stearate 1.20 mg.

Покривен слой на таблетката: Color mixture white 12 mg, carnauba wax - следи

Мастило: edible blue ink - следи.

6.2. Физико-химични несъвместимости

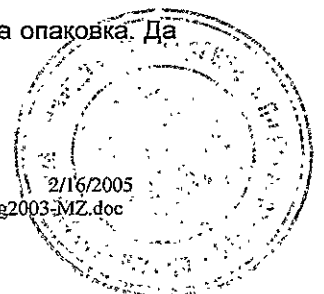
Няма.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да не се замразява.



6.5. Данни за опаковката

Таблетките EVISTA са опаковани в блистери от ПВХ (поливинилхлорид), или от Аklar. Кутиите с блистерите съдържат 14 и 28 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма особени изисквания

7. Притежател на разрешението за употреба за РБългария

Eli Lilly Export S.A., Chemin des coquelicots, CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

8. Номер на разрешението за употреба

20000332

**9. Дата на първо разрешаване на употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешаване на употреба**

08.06.2000

10. Дата на (частична) актуализация на текста

14.08.03