

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

EVISTA

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid, vilket motsvarar 56 mg raloxifen fri bas.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Tabletterna är ovala, vita och märkta 4165.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av spontana kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor med ökad risk för osteoporos. Det finns inga data avseende extravertebrala frakturer. Vid val av behandling av den postmenopausala kvinnan med EVISTA eller östrogen (hormonell substitutionsterapi) skall hänsyn tagas till menopausala symptom, effekter på bröstvävnad och kardiovaskulära för- och nackdelar (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos är en tablett dagligen, vilken kan intas när som helst under dagen och oberoende av måltider. Ingen dosjustering behövs för äldre. På grund av sjukdomens natur är EVISTA avsett för långtidsbehandling.

Kalciumsupplement rekommenderas till kvinnor med lågt intag av kalcium i födan.

#### 4.3 Kontraindikationer

Skall inte användas av fertila kvinnor.

Pågående eller anamnes på venös tromboembolism (VTE) inkluderande djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos.

Överkänslighet mot raloxifen eller andra innehållsämnen i tablett.

Leverinsufficiens inkluderande gallstas.

Svår njurinsufficiens.

Uterin blödning av okänd etiologi.

EVISTA skall inte användas av patienter med endometrie- eller bröstcancer, eftersom säkerheten vid användning till dessa patientgrupper inte visats.

#### **4.4 Varningar och försiktighetsmått vid användning**

Raloxifen associeras med en ökad risk för venös tromboembolism som synes vara likartad den risk som rapporterats vid pågående hormonell substitutionsterapi. Hos patienter där det föreligger risk för venös tromboembolism skall, oavsett orsak, risk/nyttabalansen särskilt beaktas. Behandlingen skall avbrytas vid tillstånd eller sjukdom som leder till långvarig immobilisering. Utsättande skall ske så snart som möjligt efter att sjukdomen debuterat eller tre dagar innan immobiliseringen börjar. Behandlingen skall inte återinsättas innan det utlösande tillståndet avklingat och patienten åter är fullt rörlig.

Raloxifen ger sannolikt inte upphov till proliferation av endometriet. Varje uterin blödning under EVISTA-behandling är oväntad och skall utredas fullständigt.

Raloxifen metaboliseras huvudsakligen i levern. Enstaka doser av raloxifen givna till patienter med cirrhos och lätt leverinsufficiens (Child-Pugh klass A) gav plasmakoncentrationer av raloxifen ca 2,5 gånger kontrollgruppens. Ökningen var korrelerad till koncentrationen av totalt bilirubin. I avvaktan på ytterligare data angående effekt och säkerhet hos patienter med leverinsufficiens, bör EVISTA inte användas till denna patientgrupp. Nivåerna av totalt S-bilirubin,  $\gamma$ -glutamyltransferas, alkalisk fosfat, ALAT och ASAT skall, om förhöjda värden observeras, noga följas under behandlingen.

Erfarenhet av samtidig behandling med systemiska östrogener saknas och rekommenderas därför inte.

Raloxifen skall inte användas av män.

EVISTA är inte effektivt mot vasodilatation (värmevallningar) och andra postmenopausala symptom i samband med östrogenbrist.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig administrering med antingen kalciumkarbonat eller andra antacida innehållande aluminium- eller magnesiumhydroxid påverkar inte absorptionen av raloxifen.

Samtidig administrering av raloxifen och warfarin förändrar inte farmakokinetiken hos någon av substanserna. Smärre sänkningar av protrombintiden har dock observerats. Om raloxifen ges samtidigt med warfarin eller andra kumarinderivat skall protrombintiden därför följas. Effekterna på protrombintid kan dröja flera veckor om EVISTA sätts in under pågående antikoagulationsbehandling med kumarinpreparat.

Raloxifen påverkar inte AUC för digoxin vid steady-state-koncentration. Den maximala plasmakoncentrationen av digoxin ökade med mindre än 5%.

Förändring i plasmakoncentrationerna av raloxifen vid samtidig tillförelse av andra läkemedel utvärderades i de kliniska prövningarna. Frekvent förekommande, samtidigt givna läkemedel inkluderade paracetamol, icke-steroida antiinflammatoriska medel (exempelvis acetylsalicylsyra, ibuprofen och naproxen), orala antibiotika, H<sub>1</sub>-antagonister, H<sub>2</sub>-antagonister

och bensodiazepiner. Samtidig administrering av dessa medel hade ingen kliniskt relevant effekt på plasmakoncentrationerna av raloxifen.

Raloxifen interagerade ej med proteinbindningen av warfarin, fenytoin eller tamoxifen *in vitro*.

Raloxifen skall inte administreras samtidigt med kolestyramin, som signifikant reducerar absorptionen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen.

De maximala koncentrationerna av raloxifen reduceras vid samtidig administrering av ampicillin. Eftersom den totala absorptionen och eliminationshastigheten för raloxifen inte påverkas, kan raloxifen dock administreras samtidigt med ampicillin.

Raloxifen ger en smärre ökning av koncentrationerna av hormonbindande globuliner inkluderande steroidhormonbindande globulin (SHBG), tyroxinbindande globulin (TBG) och kortikosteroidbindande globulin (CBG) med åtföljande ökning av de totala hormonkoncentrationerna. Dessa förändringar påverkar inte koncentrationerna av fria hormoner.

#### **4.6 Användning under graviditet och amning**

EVISTA är enbart avsett för postmenopausala kvinnor.

EVISTA skall inte användas av fertila kvinnor. Raloxifen kan orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Om detta läkemedel av misstag används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med EVISTA, skall hon informeras om den möjliga risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om raloxifen passerar till bröstmjölk. Behandling med raloxifen kan därför inte rekommenderas till ammande kvinnor. EVISTA kan påverka barnets utveckling.

#### **4.7 Effekter på förmågan att föra fordon och använda maskiner**

Raloxifen har ingen känd effekt på förmågan att köra bil eller att använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

I studier med mer än 2000 kvinnor registrerades alla biverkningar oberoende av orsakssamband. Behandlingstiden var i dessa studier mellan 2 och 24 månader. Merparten av biverkningarna har vanligen inte krävt terapiavbrott.

##### Biverkningar

Reaktioner under raloxifenbehandling med en signifikant ( $p < 0,05$ ) skillnad mellan raloxifen och placebo beskrivs nedan.

I de placebokontrollerade studierna förekom venös tromboembolisk sjukdom inkluderande djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos i en frekvens av 0,8%. Hos patienter behandlade med EVISTA observerades en relativ risk på 2,49 (konfidensintervall 1,23 - 5,02) jämfört med patienter behandlade med placebo.

Ytlig ventromboflebit uppträdde i en frekvens lägre än 1%.

Frekvensen av vasodilatation (värmevallningar) var något förhöjd vid EVISTA-behandling jämfört med placebobehandling (24,3% respektive 18,2%). Värmevallningarna var vanligast under de 6 första månaderna av behandlingen och debuterade sällan efter denna tidsperiod. Terapiavbrott på grund av vasodilatation skiljde inte signifikant mellan EVISTA- och placebogruppen (1,5% respektive 2,1%).

En annan biverkning var vadramp (5,5% vid EVISTA-behandling respektive 1,9% för placebogruppen).

Frekvensen av perifera ödem var inte statistiskt signifikant ( $p < 0,05$ ), men uppvisade en signifikant, dosberoende trend. Frekvensen var 3,1% vid EVISTA-behandling jämfört med 1,9% för placebobehandlade kvinnor.

Något sänkta trombocytvärden (6 - 10%) har rapporterats vid raloxifenbehandling.

#### Övriga händelser

Terapiavbrott på grund av biverkningar inträffade hos 10,7% av 581 EVISTA-behandlade kvinnor jämfört med hos 11,1% av 584 placebobehandlade kvinnor.

EVISTA (n=317) jämfördes i kliniska studier med hormonell substitutionsterapi (HRT) given som kontinuerlig (n=110) eller cyklisk (n=205) kombinationsbehandling. Frekvensen av bröstsymptom och uterina blödningar var signifikant lägre hos dem som behandlades med raloxifen än i någon av de grupper som erhöll HRT.

Sällsynta fall av måttligt förhöjda värden av ASAT och/eller ALAT har rapporterats. Ett orsakssamband kan inte uteslutas. Motsvarande frekvens av förhöjda värden fanns också i placebogruppen.

## **4.9 Överdoser**

Det finns inte några fall av överdosering hos människa rapporterade. I en åtta veckors klinisk studie tolererades en dos på 600 mg per dag. Det finns ingen specifik antidot mot raloxifenhydroklorid.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv östrogenreceptormodulator (SERM). ATC-kod: G03XC01

Raloxifen är en selektiv östrogenreceptormodulator (SERM) med selektiva agonist- eller antagonisteffekter på vävnad som påverkas av östrogen. Raloxifen fungerar som agonist på ben och delvis på kolesterolmetabolism (minskning i total- och LDL-kolesterol), dock ej på hypotalamus eller på uterus- och bröstvävnad.

Raloxifens biologiska aktivitet utövas, liksom hos östrogen, genom bindning med hög affinitet till östrogenreceptorer och reglering av genuttryck. Denna bindning ger upphov till differentierade uttryck av multipla östrogenreglerade gener i olika vävnader. Nya data tyder på

att östrogenreceptorn kan reglera genuttrycket på minst två olika sätt, vilka är ligand-, vävnads- och/eller genspecifika.

EVISTA är avsett för profylaktisk behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor och inte för behandling av menopausala symptom. Raloxifen lindrade inte menopausala symptom i de kliniska studierna.

#### **a) Effekter på skelettet**

Den minskning i östrogennivå som inträffar vid menopaus, leder till en markant ökning av benresorptionen. Förlusten av benmassa sker speciellt snabbt under de första 10 åren efter menopaus eftersom nybildningen av ben inte motsvarar de resorptiva förlusterna. Andra riskfaktorer som kan leda till utveckling av osteoporos innefattar tidig menopaus, osteopeni (minst en standardavvikelse under "peak bone mass"), tunn kroppsbyggnad, kaukasiskt eller asiatiskt ursprung samt familjär förekomst av osteoporos. Hormonell substitutionsterapi motverkar i regel den excessiva benresorptionen. Effekterna av EVISTA på ben är kvalitativt likartade men av mindre omfattning än de vid östrogensubstitution.

Baserat på dessa riskfaktorer och med hänsyn till den höga risken för osteoporotiska frakturer under kvinnans livstid, är EVISTA indicerat för kvinnor under en period upp till 10 år efter menopaus och med BMD i ryggraden mellan 1,0 och 2,5 SD lägre än det genomsnittliga värdet för en yngre normalpopulation.

i) Bentäthet (BMD). Effekten hos EVISTA givet en gång dagligen till postmenopausala kvinnor i ålder upp till 60 år med eller utan uterus, studerades under en tvåårig behandlingsperiod. Kvinnorna hade varit postmenopausala i 2 till 8 år. Tre studier inkluderade 1.764 postmenopausala kvinnor som behandlades med EVISTA eller placebo. I en av dessa studier hade kvinnorna genomgått hysterektomi. EVISTA gav signifikanta ökningsar av bentäthet mätt på höftben och ryggrad samt total mängd mineraliserad vävnad i kroppen jämfört med placebo. Denna ökning bestod i regel av en ökning på 2% av BMD jämfört med placebo. I en enskild studie var motsvarande värden för konjugerat equint östrogen 5% (ryggrad) och 3% (höft). I prövningarna fick placebo- och behandlingsgrupperna kalciumtillägg. Den andel av försökspersonerna som under raloxifenbehandlingen erfor en ökning respektive minskning i BMD var, vad gäller ryggrad 63 % respektive 37 % samt vad gäller totalt höftben 71 % respektive 29 %.

ii) Incidens av frakturer. I en två års interimssanalys av en studie med 7.705 postmenopausala kvinnor med en medelålder på 66 år med osteoporos eller etablerad osteoporos, reducerades incidensen av vertebrala frakturer med 42% (relativ risk 0,58, konfidensintervall 0,36 - 0,95;  $p=0,028$ ) respektive 34% (relativ risk 0,66, konfidensintervall 0,51 - 0,85;  $p=0,001$ ) efter två års behandling med EVISTA (60 mg/dag). Dessa värden är i nivå med de som rapporterats i observationsstudier av östrogens (hormonell substitutionsterapi) effekt mot frakturer. I motsats till östrogen finns det för närvarande inga data över raloxifens förmåga att reducera icke-vertebrala frakturer.

iii) Kalciumkinetik. EVISTA och östrogen påverkar benremodellering och kalciummetabolism på ett likartat sätt. EVISTA gav upphov till minskad benresorption och en förskjutning mot positiv kalciumbalans på i genomsnitt 60 mg per dag, framförallt orsakad av en minskad kalciumförlust i urin. Dessa resultat var likartade de som observerades vid östrogensubstitutionsterapi.

iv) Biokemiska markörer för benmätning. Hämmningen av benmarkörer för benresorption, benbildning och total benomsättning med EVISTA överensstämde kvalitativt med, men var lägre än den som östrogen ger.

v) Histomorfometri (benkvalitet). I en studie som jämförde EVISTA med östrogen, var ben från patienter behandlade med båda läkemedlen histologiskt normalt, utan tecken på mineraliseringsdefekter, filtben eller mörghfibros.

Dessa resultat visar entydigt att den huvudsakliga verkningsmekanismen av raloxifen på ben är minskning av benresorptionen.

#### **b) Effekter på lipidmetabolism och kardiovaskulär risk**

Kliniska studier visade att en daglig dos på 60 mg EVISTA signifikant sänkte total kolesterol (3 - 6%) och LDL-kolesterol (4 - 10%). HDL-kolesterol och triglyceridkoncentrationer ändrades inte signifikant. I motsats till östrogen, finns ännu inga data som visar nyttan av raloxifen vid arterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom.

Den relativa risken för venös tromboembolisk sjukdom vid behandling med raloxifen var 2,49 (konfidensintervall 1,23 - 5,02) jämfört med placebo. Den var 1,0 (konfidensintervall 0,3 - 6,2) vid jämförelse med östrogen eller hormonell substitutionsterapi.

#### **c) Effekter på endometrium**

I kliniska prövningar stimulerades inte det postmenopausala endometriet av EVISTA. Jämfört med placebo, orsakade raloxifen varken stänkblödning, blödning eller endometriehyperplasi. Nära 3000 undersökningar med transvaginalt ultraljud (TVU) på 831 kvinnor från alla dosgrupper utvärderades. Raloxifenbehandlade kvinnor visade genomgående en endometrietjocklek som inte gick att särskilja från placebogrupperna. Efter tre års behandling observerades en minst 5 mm ökning av endometriets tjocklek, mätt med transvaginalt ultraljud, hos 1,9% av de 211 kvinnor som behandlades med 60 mg raloxifen dagligen jämfört med 1,8% av de 219 kvinnor som fick placebo. Det förelåg heller inte någon skillnad mellan raloxifen- och placebogrupperna vad gäller förekomsten av rapporterade uterina blödningar.

Endometriebiopsier tagna efter sex månaders behandling med 60 mg EVISTA dagligen uppvisade ett endometrium utan proliferation hos samtliga patienter. I en studie med doser av EVISTA motsvarande 2,5 gånger den rekommenderade dagliga dosen, förelåg heller inte några tecken på endometrie proliferation eller förstoring av uterus.

Raloxifen ökade inte risken för endometrie cancer inom 3 år.

#### **d) Effekter på bröstvävnad**

EVISTA stimulerar inte bröstvävnad. Det förelåg ingen skillnad med avseende på frekvens och svårighetsgrad av bröstsymptom mellan EVISTA och placebo i någon av de placebo-kontrollerade studierna. EVISTA gav, jämfört med patienter behandlade med östrogen med eller utan gestagentillägg, signifikant färre bröstsymptom (svullnad, spänningar och bröstsmärtor).

I kliniska studier med EVISTA på mer än 12.000 patienter där de flesta behandlats i minst 30 månader, visades att den relativa risken för nydiagnosticerad bröst cancer var signifikant lägre

(53% reduktion, relativ risk 0,47, konfidensintervall 0,28 - 0,78) hos postmenopausala kvinnor behandlade med EVISTA jämfört med kvinnor behandlade med placebo. Dessa observationer stödjer slutsatsen, att raloxifen inte har någon egen östrogen agonistverkan på bröstvävnad. Långtidseffekten av EVISTA på risken för bröstcancer är inte känd.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption

Raloxifen absorberas snabbt efter oralt intag. Vid peroral tillförelse absorberas ca 60%. Den presystemiska glukuronideringen är omfattande. Absoluta biotillgängligheten av raloxifen är 2%.  $T_{max}$  och biotillgänglighet är beroende av metabolismen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen och dess glukuronidmetaboliter.

### Distribution

Raloxifen distribueras i hög grad i kroppen. Distributionsvolymen är inte dosberoende. Raloxifen binds starkt till plasmaproteiner (98-99%).

### Metabolism

Raloxifen genomgår betydande förstapassagemetabolism till glukuronidkonjugaten raloxifen-4'-glukuronid, raloxifen-6-glukuronid och raloxifen-4',6-glukuronid. Inga andra metaboliter har påvisats. Raloxifen utgör mindre än 1% av de sammanlagda koncentrationerna av raloxifen och glukuronidmetaboliter. Raloxifennivåerna upprätthålls genom enterohepatisk cirkulation, vilket ger en halveringstid i plasma på 27,7 timmar.

Resultat från tillförelse av enstaka orala doser ger relevant information för upprepad dosering. Ökad dos av raloxifen resulterar i en något mindre än proportionell ökning av den totala exponeringen (AUC).

### Elimination

Huvuddelen av en dos raloxifen och dess glukuronidmetaboliter utsöndras inom fem dagar och återfinns huvudsakligen i faeces och till mindre än 6% i urin.

### Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens - Mindre än 6% av den totala dosen elimineras i urinen. I en populationsfarmakokinetisk studie resulterade en 47%-ig minskning av kretininclearance justerad för "lean body mass", i en minskning av clearance för raloxifen på 17% och på 15% för konjugatet.

Leverinsufficiens - Farmakokinetiken vid enstaka doser av raloxifen till patienter med cirros och lätt leverinsufficiens (Child-Pugh klass A) har jämförts med den hos friska. Koncentrationen av raloxifen i plasma var cirka 2,5 gånger högre än i kontrollgruppen och var korrelerad till bilirubinkoncentrationerna.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en två års carcinogenicitetsstudie på råttor observerades en ökning av ovarietumörer med ursprung i granulosa/thecaceller hos honor givna högdos (279 mg/kg/dag). Systemisk exponering (AUC) av raloxifen i denna grupp var ungefär 400 gånger högre än hos postmenopausala kvinnor som givits 60 mg. I en 21-månaders carcinogenicitetsstudie på mus, erhöles en ökad incidens testikulära interstitiecellstumörer samt prostata-adenom och

adenocarcinom hos handjur givna 41 eller 210 mg /kg och av prostatiskt leiomyoblastom hos handjur som fått 210 mg/kg. Bland mushonor som fått 9 till 242 mg/kg (motsvarande 0,3-32 gånger AUC på människa) sågs en ökad incidens av ovarietumörer innefattande både benigna och maligna tumörer med ursprung i granulosa/thecaceller och benigna tumörer från epitelceller. Hondjuret i dessa studier behandlades under den reproduktiva delen av sin levnad, när deras ovarier var verksamma och mycket mottagliga för hormonell stimulering. I motsats till de ytterst receptiva ovarierna i denna gnagarmodell är ovarierna hos människa relativt okänsliga för reproduktiv, hormonell stimulering efter menopaus.

Raloxifen visade ingen gentoxicitet i något av det omfattande batteri av tester som använts.

De observerade effekterna på reproduktion och utveckling hos djur överensstämmer med den farmakologiska profilen för raloxifen. Vid doser på 0,1 till 10 mg/kg/dag störde raloxifen estruscyklerna hos råttthonor under behandling, men fördröjde inte fertila parningar efter behandlingens slut och minskade endast marginellt kullstorleken, förlängde dräktigheten och förändrade tidpunkterna för den neonatala utvecklingen. Vid tillförsel under preimplantationsperioden, fördröjde och förhindrade raloxifen embryoimplantationen, vilket resulterade i förlängd dräktighet och minskad kullstorlek men utvecklingen från födelse till avvänjning påverkades inte. Teratologistudier utfördes på kanin och råtta. Abortering och låg frekvens av ventrikelseptumdefekt ( $\geq 0,1$  mg/kg) och hydrocefali ( $\geq 10$  mg/kg) observerades hos kanin. Hos råtta förekom fördröjd fosterutveckling, vågformade revben och håligheter i njurarna ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloxifen är ett potent antiöstrogerin i råttuterus och förhindrade tillväxt av östrogerinberoende mammatumörer hos råttor och möss.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Povidon, polysorbat 80, vattenfri laktos, laktosmonohydrat, krosopovidon, magnesiumstearat, titandioxid (E 171), hypromellos, makrogol 400, karnaubavax, shellack, propylenglykol, indigokarmin (E 132).

### **6.2 Blandbarhet**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i rumstemperatur (15 – 25°C) på torrt ställe. Förvaras frostfritt. Skyddas för stark värme och solljus.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

EVISTA tabletter är förpackade antingen i tryckförpackningar av PVC eller Aclar eller i plastburkar av HDPE. Tryckförpackningarna innehåller 14, 28 eller 84 tabletter. Burkarna innehåller 100 tabletter.



**6.6 Anvisningar för användning och hantering, och avfallshantering**

-

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Krijtwal 17 - 23  
3432 ZT Nieuwegein  
Holland

**8 NUMMER I GEMENSKAPREGISTRET ÖVER LÄKEMEDEL**

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

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

05.08.1998

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1998-08-05