



מרץ 2020

רופא/ה נכבד/ה

רוקח/ת נכבד/ה

חברת לילי מבקשת להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר Evista עודכנו.

בהודעה זו מצוינים רק העדכונים המהותיים בלבד - טקסט עם קו תחתי **בכחול** מציין טקסט שהוסף לעלון, טקסט עם קו חוצה-**אדום** מציין טקסט שהוסר מן העלון, שינויים המהווים החמרה מסומנים **בכחול**. טקסט שעבר מקום מסומן **בירוק**

Evista

אויסטה

Film coated Tablets

מרכיב פעיל: Raloxifene Hydrochloride 60 mg per tablet

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

- Evista is indicated for the treatment of osteoporosis in post menopausal women
- Evista is indicated for the prevention of osteoporosis in post menopausal women
- Evista is indicated for the reduction in risk of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis
- Evista is indicated for the reduction in risk of invasive breast cancer in postmenopausal women at high risk of invasive breast cancer

העדכונים העיקריים בעלון לרופא הינם:

WARNING: INCREASED RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM AND DEATH FROM STROKE

- Increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism have been reported with EVISTA-(5.1) [see Warnings and Precautions \(5.1\)](#). Women with active or past history of venous thromboembolism should not take EVISTA(4.1) [\[see Contraindications \(4.1\)\]](#).

- Increased risk of death due to stroke occurred in a trial in postmenopausal women with documented coronary heart disease or at increased risk for major coronary events. Consider risk-benefit balance in women at risk for stroke ~~(5.2, 14.5)~~ [\[see Warnings and Precautions \(5.2\) and Clinical Studies \(14.5\)\]](#).

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Venous Thromboembolism

EVISTA is contraindicated in women with active or past history of venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and retinal vein thrombosis [\[see Warnings and Precautions \(5.1\)\]](#).

4.2 Pregnancy, ~~Women Who May Become Pregnant, and Nursing Mothers~~

EVISTA is contraindicated [for use](#) ~~-in pregnancy~~ [as it may cause fetal harm](#) ~~-in women who may become pregnant, and in nursing mothers~~ [\[see Use in Specific Populations \(8.1, 8.3\)\]](#). ~~EVISTA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.~~

~~In rabbit studies, abortion and a low rate of fetal heart anomalies (ventricular septal defects) occurred in rabbits at doses ≥ 0.1 mg/kg (≥ 0.04 times the human dose based on surface area, mg/m^2), and hydrocephaly was observed in fetuses at doses ≥ 10 mg/kg (≥ 4 times the human dose based on surface area, mg/m^2). In rat studies, retardation of fetal development and developmental abnormalities (wavy ribs, kidney cavitation) occurred at doses ≥ 1 mg/kg (≥ 0.2 times the human dose based on surface area, mg/m^2). Treatment of rats at doses of 0.1 to 10 mg/kg (0.02 to 1.6 times the human dose based on surface area, mg/m^2) during gestation and lactation produced effects that included delayed and disrupted parturition; decreased neonatal survival and altered physical development; sex- and age-specific reductions in growth and changes in pituitary hormone content; and decreased lymphoid compartment size in offspring. At 10 mg/kg, raloxifene disrupted parturition, which resulted in maternal and progeny death and morbidity. Effects in adult offspring (4 months of age) included uterine hypoplasia and reduced fertility; however, no ovarian or vaginal pathology was observed.~~

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.4 Premenopausal Use

There is no indication for premenopausal use of EVISTA. Safety of EVISTA in premenopausal women has not been established and its use is not recommended. [Additionally, there is concern regarding inadvertent drug exposure in pregnancy in women of reproductive potential who become pregnant, due to risk of fetal harm \[see Use in Specific Populations \(8.1\)\]](#).

6.2 Postmarketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Adverse reactions reported very rarely since market introduction include retinal vein occlusion, stroke, and death associated with venous thromboembolism (VTE).

[Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.](#)

[Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form](#)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

~~Pregnancy Category X. EVISTA should not be used in women who are or may become pregnant [see Contraindications (4.2)].~~

8.3 Nursing Mothers

~~EVISTA should not be used by lactating women [see Contraindications (4.2)]. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when raloxifene is administered to a nursing woman.~~

Risk Summary

EVISTA is contraindicated for use in pregnant women, and is not indicated for use in females of reproductive potential. Based on mechanism of action, EVISTA may block the important functions that estrogen has during all stages of pregnancy [see Clinical Pharmacology (12.1)]. Limited data with EVISTA use in pregnant women are insufficient to inform any drug associated risks for births defects or miscarriage.

In rabbits and rats dosed during organogenesis or during gestation and lactation, EVISTA produced multiple adverse reproductive and developmental effects, including abortion; fetal anomalies; and delayed or disrupted parturition leading to maternal and neonatal mortality, at doses less than or similar to the maximum recommended human dose (based on human body surface area comparison).

Data

Animal Data

In the developmental and reproductive toxicity studies conducted with EVISTA, numerous adverse effects were observed in multiple animal species. In rabbits dosed during organogenesis, abortion and a low rate of fetal heart anomalies (ventricular septal defects) occurred at doses ≥ 0.1 mg/kg (≥ 0.04 times the human dose based on surface area, mg/m²). In rats dosed during organogenesis, retardation of fetal growth and developmental abnormalities (wavy ribs, kidney cavitation) occurred at doses ≥ 1 mg/kg (≥ 0.2 times the human dose based on surface area, mg/m²). Treatment of rats during gestation and lactation with doses of 0.1 to 10 mg/kg (0.02 to 1.6 times the human dose based on surface area, mg/m²) produced effects that included delayed and disrupted parturition, decreased neonatal survival and altered physical development, sex- and age-specific reductions in growth and changes in pituitary hormone content, and decreased lymphoid compartment size in offspring. At 10 mg/kg, the disruption of parturition resulted in maternal and progeny morbidity and death. Effects in adult offspring (4 months of age) included uterine hypoplasia and reduced fertility; however, no ovarian or vaginal pathology was observed.

8.2 Lactation

Lactation

Risk Summary

EVISTA is not indicated for use in females of reproductive potential. There is no information on the presence of raloxifene in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. However, based on mechanism of action, EVISTA may block the important functions that estrogen has in mammary tissue during lactation [see Clinical Pharmacology (12.1)].

16.1 How Supplied

EVISTA 60 mg tablets are white, elliptical, and film coated [and imprinted with 4165 one side in blue ink](#)

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן הינם:

1. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- הינך סובלת או סבלת בעבר מקרישי דם [בורידים](#) (טרומבוזת או טרומבופלביטיס) - [כולל קרישי דם](#) בעיניים, [בורידים העמוקים](#) ברגליים או בריאות.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול באויסטת ספרי לרופא אם:

- [היה לך קרישי דם ברגליים, בריאות או בעיניים; שבץ; מיני שבץ \(התקף איסכמי חולף\); פעימות לב לא סדירות, יתר לחץ דם או אם את מעשנת](#)
- [את צפויה להיות לא ניידת לזמן ממושך מכיוון שזה יכול להגביר הסיכון להיווצרות קרישי דם](#)

- [היי ערנית לסימנים מדאיגים ולהפסיק לקחת את התרופה ודווחי לרופא במידה ומתרחשת אחת התופעות הבאות או כל תופעה אחרת היכולה להעיד על קרישי דם ברגליים, ריאות או עיניים, כגון: כאבים ברגליים או תחושת חום בשוקיים; התנפחות הרגליים, ידיים או כפות הרגליים; שינוי פתאומי בראיה כגון ראיה מטושטשת או איבוד ראיה; כאב פתאומי בחזה, קוצר נשימה או שיעול דמי](#)

- [את מקבלת או קיבלת טיפול באסטרוגן בעבר והייתה לך עלייה גבוהה בטריגליצרידים \(סוג של שומן בדם\)](#)

- [אויסטת אינה גורמת לרגישות או להגדלת השדיים, לכן בכל מקרה של שינוי בשד יש לפנות לרופא. כמו כן, אין להפסיק את המעקב השגרתי המומלץ על ידי הרופא.](#)

אזהרות נוספות

-אוייסטה אינה גורמת לרגישות או להגדלת השדדים, לכן בכל מקרה של שינוי בשד יש לפנות לרופא. כמו כן, אין להפסיק את המעקב השגרתי המומלץ על ידי הרופא. **לפני תחילת הטיפול ובמהלכו עליך לעבור בדיקות ממוגרפיה לפי הוראות הרופא שלך**

— אוייסטה אינה מטפלת בתסמינים הנובעים מהפסקת הווסת, כגון גלי חום.

● אוייסטה מורידה את הרמה הכללית של כולסטרול ואת רמת ה-LDL (הכולסטרול הי"רע"י). בדרך-כלל היא איננה משנה את רמת הטריגליצרידים וה-HDL (הכולסטרול הי"טוב"י). עם זאת, אם נטלת אסטרוגן בעבר והיה אצלך גידול קיצוני בשיעור הטריגליצרידים, עליך לדבר על זה עם הרופא שלך לפני שאת נטלת אוייסטה

-יש להפסיק את הטיפול ולפנות לרופא:

- אם מופיעים כאבים ברגליים או תחושת חום בשוקיים
 - אם יש התנפחות של הרגליים, הידיים או כפות הרגליים
 - אם מופיע כאב פתאומי בחזה, קוצר נשימה או שיעול דמי
 - אם מופיע שינוי פתאומי בראיה כגון איבוד ראייה או ראייה מטושטשת
- דווחי לרופא במידה ומתרחשת אחת מהתופעות הללו מכיוון שזה עלול להגרם מהיווצרות של קרישי דם ברגליים, בעיניים או בריאות

תגובות בין תרופתיות

אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם את לוקחת:

● תרופות נוגדי קרישה כגון תכשיריקומדין (וארפארין, warfarin) או נגזרות של וורפארין לדילול הדם שלך, ייתכן שהרופא שלך יצטרך להתאים את המינון של התרופות האלה

● **טיפול הרמנונלי משלים או-טיפול משולב של אוייסטה עם** עם אסטרוגנים סיסטמיים אחרים **אינו מומלץ**

● **טיפול משולב של אוייסטה עם** כולסטיראמין (Cholestyramine) **או עם זכולסטיפול (Colestipol):** תרופות שמשמשות בעיקר להורדת רמת השומנים בדם **אינו מומלץ**, כיון שהן משפיעות על ספיגת אוייסטה ממערכת העיכול וכך מפחיתות את ריכוז התרופה בדם

היריון והנקה

אוייסטה נועדה אך ורק לשימושן של נשים לאחר הפסקת הווסת, ולא לנשים שיכולות עדיין להיכנס להיריון. אוייסטה עלולה לגרום נזק לעובר שלך, אין ליטול אותה בהריון. אל תטלי אוייסטה אם את מיניקה - **כי היא עלולה לחדור לא ידוע אם אוייסטה חודרת לחלב אם או אם עשויה לשפיע על התינוק או יצור החלב**

אם שכחת ליטול אוייסטה

אם שכחת ליטול אוויסטת בזמן הדרוש, קחי את התרופה כשתיזכרי. אם זה בסמוך למועד נטילת המנה הבאה דלגי על המנה וקחי את המנה הבאה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה קחי את המנה הבאה בזמן הרגיל והיוועצי ברופא.

4. תופעות לוואי

יש להפסיק את השימוש ולפנות מייד לרופא אם הינך חשה בהופעת קרישי דם ורידיים (נדיר).

תופעות הלוואי המופיעות לעיתים קרובות (שכיחות של 1:100):

- גלי חום (הרחבת כלי דם—vasodilatation), אוויסטת אינה מטפלת בגלי חום. במשך ששת החודשים הראשונים של הטיפול תיתכן אף עליה בתדירותן.
- תסמיני שפעת
- נפיחות של כפות הידיים, כפות הרגליים והרגליים (בצקת של הגפיים ההיקפיים—peripheral foedema)
- התכווצויות של שרירי הרגליים. תופעות אלו חולפות בדרך כלל תוך זמן קצר לאחר תקופת ההסתגלות לתכשיר.
- אבנים בכיס המרה

תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות (שכיחות של בין 1:100 ל-1:1000):

- סיכון מוגבר להופעת קרישי דם ברגליים (פקקת של הוורידים העמוקים), הפסיקי הטיפול לפני לרופא מייד
- סיכון מוגבר להופעת קרישי דם בריאות (תסחיף ריאתי), הפסיקי הטיפול לפני לרופא מייד
- סיכון מוגבר להופעת קרישי דם בעיניים (פקקת של וריד הרשתית), הפסיקי הטיפול לפני לרופא מייד
- העור סביב הווריד אדום וכואב (דלקת של פני השטח של הווריד—superficial vein thrombophlebitis)
- קריש דם בעורק (למשל שבץ, כולל סיכון מוגבר למות משבץ)
- ירידה במספר טסיות הדם

תופעות לוואי ממחקרים קליניים:

תופעת הלוואי החמורה ביותר שנצפתה במהלך מחקרים קליניים בטיפול באוויסטת היא קרישי דם בורידים (קרישי דם בורידים העמוקים של הרגליים, קרישי דם בריאות וקרישי דם בורידים של הרשתית בעיניים). במהלך חשיפה ממוצעת של 2.6 שנות מחקר טיפול באוויסטת, הופיעו קרישי דם בורידים אצל 1 מתוך 100 מטופלים באוויסטת.

תופעות לוואי שניצפו במחקרים קליניים מבוקר פלצבו באוסטאופרוזיס בשכיחות $\leq 2\%$ וביותר נשים שטופלו באוויסטת (60 מ"ג פעם ביום) בהשוואה לנשים שטופלו פלצבו

תופעות לוואי שניצפו במחקרים קליניים לטיפול ב אוסטאופרוזיס:

לעיתים מאוד קרובות: תסמונת דמוי שפעת, כאב במפרקים, טלת.

לעיתים קרובות: כאב ראש, התכווצויות ברגליים, חום, גלי חום, התעלפות, דליות, בחילה, שלשול, הקאה, בצקת פריפריית, הפרעה בגידים, שחרחורת סיבובית, כאב עצבי, רגישות גבוהה למגע בעור, דלקת הסינוסים, דלקת סימפונות, דלקת גרון, שיעול מוגבר, הזעה, דלקת הלחמיות, דלקת שלפוחית השתן, דימום מהנרתיק

תופעות לוואי שניצפו במחקרים קליניים למניעת האוסטאופרוזיס:



לעיתים מאוד קרובות: תסמונת דמוי שפעת, גלי חום, כאב במפרקים, דלקת הסינוסים

לעיתים קרובות: התכווצויות ברגליים, כאב בחזה, חום, מיגרנה, בחילה, קשיי עיכול, הקאה, גזים, הפרעה במערכת העיכול, דלקת קיבה ומעינים, עלייה במשקל, בצקת פריפריית, כאב שרירים, דלקת מפרקים, דיכאון, נדודי שינה, דלקת גרון, שיעול מוגבר, דלקת ראות, דלקת מיתרי הקול, פריחה, הזעה, דלקת הנרתיק, זיהום בדרכי השתן, דלקת שלפוחית השתן, הפרשה ואגינלית, צהבהבה או לבנה

תופעות לוואי שניצפו במחקרים קליניים למניעת אוסטאופורוזיס עם אוויסטה 60 מ"ג פעם ביום וטיפול הורמונלי רציף או מחזורי בשילוב של אסטרוגן עם פרוגסטין בשכיחות של $\leq 2\%$ בכל קבוצת טיפול

קבוצת האוויסטה:

לעיתים מאוד קרובות: גלי חום, זיהום לעיתים קרובות: כאב בשד, גזים, כאב בבטן, כאב בחזה

קבוצת טיפול הורמונלי משולב ורציף:

לעיתים מאוד קרובות: כאב בשד, גזים, כאב בטן לעיתים קרובות: גלי חום

קבוצת טיפול הורמונלי מחזורי:

לעיתים מאוד קרובות: כאב בשד, כאב בטן לעיתים קרובות: גזים, גלי חום, זיהום

תופעות לוואי שנצפו לאחר השיווק בשכיחות מאוד נדירה

תופעות לוואי שנצפו בשכיחות מאוד נדירה כוללים חסימה בוריד הרשתית, שבץ ומוות כתוצאה מקרישי דם בורידים (מפקקת ורידים).

קיימים עדכונים נוספים. העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום: אלי לילי ישראל בע"מ, השיזף 4, רעננה טל': 09-9606234

בברכה,

רון שוורץ
רוקח ממונה