

cloridrato de raloxifeno

EMS S/A

Comprimido revestido

60 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de raloxifeno

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 60 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30, 60, 90, 100* ou 200** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 60 mg contém:

cloridrato de raloxifeno*60 mg

excipiente** q.s.p.....1 com rev

*cada comprimido revestido contém 60 mg de cloridrato de raloxifeno, equivalente a 56 mg de raloxifeno em base livre.

**lactose, crospovidona, povidona, polissorbato 80, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio e hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de raloxifeno é indicado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres após a menopausa e também para a redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

A incidência de fraturas vertebrais foi significativamente reduzida. Embora a redução na incidência de fraturas não vertebrais não seja significativa, o risco de fraturas não vertebrais diminui com o aumento da exposição ao cloridrato de raloxifeno. No momento de escolher entre o tratamento com cloridrato de raloxifeno ou com outras terapias para mulher após a menopausa, devem-se levar em conta os sintomas da menopausa, os efeitos sobre os tecidos mamário e uterino e os riscos e benefícios cardiovasculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos sobre o esqueleto: a diminuição na disponibilidade de estrógeno, que ocorre na menopausa, leva a um aumento marcante da reabsorção óssea, diminuição da massa óssea e risco de fratura. A diminuição da massa óssea é particularmente rápida durante os primeiros dez anos da menopausa, quando o aumento compensatório na formação óssea não é suficiente para restabelecer as perdas por reabsorção. Outros fatores de risco que podem causar osteoporose são a menopausa precoce, osteopenia (pelo menos um desvio-padrão abaixo do pico de massa óssea), baixo peso, origem étnica caucasiana ou asiática e história familiar de osteoporose. Os tratamentos de reposição geralmente revertem a reabsorção óssea excessiva. Em mulheres na pós-menopausa, cloridrato de raloxifeno reduz a incidência de fraturas, preserva a massa óssea e aumenta a densidade mineral óssea (DMO).

Incidência de fraturas: cloridrato de raloxifeno reduziu a incidência de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (com ou sem fraturas vertebrais iniciais). Em um estudo com 7.705 mulheres na pós-menopausa com idade média de 66 anos e com osteoporose ou osteoporose com uma fratura vertebral pré-existente, o tratamento com cloridrato de raloxifeno por 3 anos reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 47% [risco relativo (RR) 0,53; intervalo de confiança (IC) 0,35-0,79; $p < 0,001$] e em 31% (RR 0,69; IC 0,56-0,86; $p < 0,001$) respectivamente. Quarenta e cinco mulheres com osteoporose ou 15 mulheres com osteoporose com uma fratura existente precisariam ser tratadas com cloridrato de raloxifeno por 3 anos para evitar uma ou mais fraturas vertebrais. O tratamento com cloridrato de raloxifeno por 4 anos reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 46% (RR 0,54; IC 0,38-0,75) e 32% (RR 0,68; IC 0,56-0,83) em pacientes com osteoporose ou com existência de fratura, respectivamente. Apenas no quarto ano, cloridrato de raloxifeno reduziu o risco de novas fraturas vertebrais em 39% (RR 0,61; IC 0,43-0,88). Durante o quarto ano, foi permitido em pacientes o uso concomitante de bifosfonato, calcitonina e fluoretos. Não foi demonstrado um efeito em fraturas não vertebrais. Todas as pacientes neste estudo receberam suplemento de cálcio e vitamina D.

Embora não estatisticamente significativa, a incidência de fraturas não vertebrais diminuiu com o aumento da duração da exposição ao cloridrato de raloxifeno comparada ao placebo.

Densidade mineral óssea (DMO): a eficácia de cloridrato de raloxifeno, administrado diariamente em mulheres na pós-menopausa de até 60 anos, com ou sem útero, foi estabelecida em um período de tratamento de 24 meses nos estudos de prevenção e de 36 meses nos estudos de tratamento. Essas mulheres estavam na menopausa de 2 a 8 anos. Foram realizados três estudos clínicos com 1.764 mulheres na pós-menopausa as quais foi administrado cloridrato de

raloxifeno ou placebo. Em um dos estudos, as mulheres haviam sido previamente hysterectomizadas. O cloridrato de raloxifeno proporcionou aumentos significativos na densidade mineral óssea do quadril, da coluna e do corpo inteiro em comparação ao placebo. Nos estudos clínicos, todos os indivíduos receberam cálcio suplementar com ou sem vitamina D. Esse aumento da DMO foi, geralmente, de 2%, em comparação ao placebo. Um aumento de DMO semelhante foi observado na população em tratamento. Em estudos de prevenção, a porcentagem de mulheres que experimentaram aumentos ou diminuições na DMO durante a terapia com cloridrato de raloxifeno foi a seguinte: na coluna vertebral houve uma diminuição em 37% e um aumento de 63%; no quadril houve uma diminuição em 29% e um aumento de 71%.

Farmacocinética do cálcio: cloridrato de raloxifeno e os estrógenos afetam de forma semelhante a remodelação óssea e o metabolismo do cálcio. O cloridrato de raloxifeno está associado a uma redução da reabsorção óssea e a um balanço positivo de cálcio de 60 mg/dia, fundamentalmente devido à redução das perdas urinárias de cálcio.

Marcadores de remodelação óssea: cloridrato de raloxifeno diminuiu a taxa de remodelação óssea como evidenciado pelos marcadores bioquímicos de reabsorção e formação óssea.

Histomorfometria (qualidade óssea): os ossos de pacientes tratadas com cloridrato de raloxifeno apresentaram-se histologicamente normais, sem evidências de defeitos de mineralização, de osso desorganizado ou de fibrose medular. Estes achados consistentemente demonstram que o principal mecanismo de ação do cloridrato de raloxifeno no osso é a inibição da reabsorção óssea.

Efeitos no metabolismo dos lipídios e riscos cardiovasculares: os estudos clínicos demonstraram que uma dose diária de 60 mg de cloridrato de raloxifeno diminuiu significativamente o colesterol total (3 a 6%) e o LDL-colesterol (4 a 10%). Mulheres com as maiores concentrações basais de colesterol tiveram as maiores reduções. As concentrações de HDL-colesterol e de triglicérides não se modificaram significativamente. O cloridrato de raloxifeno aumentou significativamente a subfração de HDL-2 colesterol sérico e diminuiu significativamente o fibrinogênio sérico (6,71% após 3 anos de terapia com cloridrato de raloxifeno) e a lipoproteína (a). No estudo de tratamento de osteoporose, menos pacientes tratadas com cloridrato de raloxifeno requereram, de forma significativa, início de terapia hipolipidêmica comparado ao placebo.

O tratamento com cloridrato de raloxifeno por 8 anos não afetou significativamente o risco de eventos cardiovasculares em pacientes participantes do estudo de tratamento de osteoporose.

O risco relativo de episódios tromboembólicos venosos, observado durante o tratamento com cloridrato de raloxifeno, foi de 1,60 (IC 0,95-2,71) em comparação com o placebo e de 1,0 (IC 0,3-6,2) em comparação com estrógenos ou com terapia de reposição hormonal. O risco de um evento tromboembólico foi maior nos primeiros 4 meses de terapia.

Efeitos no endométrio e assoalho pélvico: nos estudos clínicos, cloridrato de raloxifeno não estimulou o endométrio de mulheres na pós-menopausa. Comparado ao placebo, cloridrato de raloxifeno não foi associado com sangramento ou hemorragia uterina/vaginal, ou um risco de câncer endometrial aumentado.

Foram avaliadas cerca de 3.000 ultrassonografias transvaginais realizadas em 831 mulheres com diferentes doses e observou-se que não existiam diferenças na espessura endometrial das mulheres tratadas com cloridrato de raloxifeno em comparação às tratadas com placebo. Depois de 3 anos de tratamento observou-se, mediante ultrassonografia transvaginal, um aumento na espessura endometrial igual ou superior a 5 mm em 1,9% das 211 mulheres tratadas com 60 mg/dia de cloridrato de raloxifeno, em comparação com 1,8% das 219 mulheres que receberam placebo. Tampouco houve diferença na incidência de sangramento uterino entre os grupos tratados com cloridrato de raloxifeno ou placebo. As biópsias do endométrio efetuadas após 6 meses de tratamento com 60 mg/dia de cloridrato de raloxifeno, demonstraram que não ocorreu proliferação endometrial em nenhuma das pacientes. Além do mais, em um estudo no qual se administrou 2,5 vezes a dose diária recomendada de cloridrato de raloxifeno não se observou nem proliferação endometrial nem aumento no volume uterino.

No estudo de tratamento de osteoporose, a espessura endometrial foi avaliada anualmente numa parte da população estudada (1.644 pacientes) por 4 anos. As medidas da espessura endometrial nas mulheres tratadas com cloridrato de raloxifeno não foram diferentes da medida inicial após 4 anos de terapia. Não houve diferença entre as mulheres tratadas com cloridrato de raloxifeno e placebo nas incidências de sangramento ou secreção vaginal. Menos mulheres tratadas com cloridrato de raloxifeno que as tratadas com placebo precisaram de intervenção cirúrgica para prolapso uterino. Informações de segurança após 3 anos de tratamento com cloridrato de raloxifeno sugerem que o tratamento com cloridrato de raloxifeno não aumenta o relaxamento da cirurgia do assoalho pélvico.

Depois de quatro anos, cloridrato de raloxifeno não aumentou o risco de câncer de endométrio ou de ovários.

Em mulheres na pós-menopausa que receberam tratamento com cloridrato de raloxifeno por 4 anos, pólipos endometriais benignos foram relatados em 0,9% comparado com 0,3% em mulheres que receberam placebo.

Efeitos no tecido mamário: cloridrato de raloxifeno não tem efeito proliferativo no tecido mamário. Entre todos os estudos placebo-controlados, cloridrato de raloxifeno foi indistinguível do placebo com relação à frequência e gravidade de sintomas nas mamas (nenhum inchaço, sensibilidade e dor na mama).

Nos estudos clínicos, observou-se uma redução na incidência do câncer de mama invasivo com tratamento com raloxifeno.

Ao longo de 4 anos do estudo de tratamento de osteoporose (envolvendo 7.705 pacientes), o tratamento com cloridrato de raloxifeno comparado ao placebo reduziu o risco total de câncer de mama em 62% (RR 0,38; IC 0,21–0,69), o risco de câncer de mama invasivo em 71% (RR 0,29; IC 0,13– 0,58) e o risco de câncer de mama invasivo positivo para receptor de estrógeno (ER) em 79% (RR 0,21; IC 0,07–0,50). O cloridrato de raloxifeno não tem efeito no risco de câncer de mama ER negativo.

Estas observações suportam a conclusão que o cloridrato de raloxifeno não tem atividade agonista estrogênica intrínseca no tecido mamário.

Efeitos na função cognitiva: não foram observados eventos adversos na função cognitiva.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: cloridrato de raloxifeno é um derivado benzotiofeno, que age como um Modulador Seletivo do Receptor Estrogênico (SERM).

Propriedades farmacodinâmicas

Como Modulador Seletivo do Receptor Estrogênico (SERM), o raloxifeno tem atividade seletiva agonista ou antagonista sobre os tecidos que respondem ao estrógeno. Atua como agonista no osso e sobre o metabolismo do colesterol (redução do colesterol total e do LDL-colesterol), porém age como antagonista sobre os tecidos uterino e mamário.

Como os estrógenos, os efeitos biológicos do raloxifeno são mediados por sua ligação de alta afinidade aos receptores estrogênicos e pela regulação da expressão gênica. Esta ligação provoca a expressão diferencial de múltiplos genes regulados por estrógenos em diferentes tecidos. Dados sugerem que o receptor estrogênico possa regular a expressão gênica por, no mínimo, duas vias diferentes que são: ligante-tecido e/ou gene-específicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: o raloxifeno é absorvido rapidamente após administração oral. Aproximadamente 60% de uma dose oral é absorvida. A biodisponibilidade absoluta é de 2%. A glucuronidação pré-sistêmica é ampla. O tempo para alcançar a concentração plasmática máxima e a biodisponibilidade depende da interconversão sistêmica e do ciclo entero-hepático do raloxifeno e de seus metabólitos glucuronizados.

Distribuição: o raloxifeno é amplamente distribuído no organismo. O volume de distribuição não é dose-dependente. O raloxifeno e os conjugados monoglucuronídeos são altamente ligados às proteínas plasmáticas (98-99%), incluindo tanto a albumina quanto a glicoproteína α -1 ácida.

Metabolismo: o raloxifeno sofre amplo metabolismo na primeira passagem hepática com formação de conjugados glucuronídeos: raloxifeno-4'-glucuronídeo, raloxifeno-6-glucuronídeo e raloxifeno-6-4'-diglucuronídeo. Não foram detectados outros metabólitos. O raloxifeno e seus conjugados glucuronídeos são interconversíveis pelo metabolismo sistêmico reversível e ciclo entero-hepático, prolongando sua meia-vida para 27,7 horas após administração oral. O cloridrato de raloxifeno apresenta menos de 1% da soma das concentrações de raloxifeno e de seus metabólitos glucuronizados. Os resultados de doses orais únicas de cloridrato de raloxifeno predizem a farmacocinética de doses múltiplas. Os aumentos das doses de cloridrato de raloxifeno resultam em aumento proporcional pouco menor, na área sob a curva da concentração no plasma x tempo (AUC).

Excreção: a maior parte da dose de raloxifeno e seus metabólitos glucuronizados são excretados principalmente nas fezes, dentro dos 5 dias seguintes; menos de 6% da dose é excretada na urina como conjugados glucuronídeos.

Situações especiais

Insuficiência renal: menos de 6% da dose total é eliminada pela urina. Em um estudo farmacocinético foi observada uma redução de 47% no clearance de creatinina ajustado à massa corporal sem gordura, resultando em uma redução de 17% no clearance do raloxifeno e de 15% do clearance dos conjugados de raloxifeno.

Insuficiência hepática: cloridrato de raloxifeno foi estudado como dose única em pacientes com cirrose e com bilirrubina sérica total entre 0,6 e 2,0 mg/dL. As concentrações plasmáticas do raloxifeno foram aproximadamente 2,5 vezes superiores às dos controles e se correlacionaram com as concentrações de bilirrubina. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de raloxifeno é contraindicado em mulheres que estejam ou possam ficar grávidas. A terapia com cloridrato de raloxifeno durante a gestação pode ser associada a um risco elevado de defeitos congênitos no feto.

Gravidez Categoria X: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

O cloridrato de raloxifeno é contraindicado em pacientes com história atual ou pregressa de episódios tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose de veia retiniana.

O cloridrato de raloxifeno é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao raloxifeno ou aos excipientes do comprimido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidente vascular cerebral (AVC): o equilíbrio risco/benefício no uso de cloridrato de raloxifeno em mulheres na pós-menopausa com histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou outros fatores de risco significantes de AVC, como acidente isquêmico transitório ou fibrilação atrial, deve ser considerado quando cloridrato de raloxifeno for prescrito. Em um estudo com mulheres na pós-menopausa com histórico de doença cardíaca coronariana ou com alto risco de eventos coronarianos fazendo uso de cloridrato de raloxifeno, a incidência de AVC, infarto do miocárdio, hospitalização por síndrome coronariana aguda (SCA), mortalidade por causa cardiovascular ou todas as mortalidades foram comparáveis ao placebo. Entretanto, houve um aumento na mortalidade devido ao AVC. A incidência de mortalidade por AVC foi de 1,5/1.000 mulheres por ano para o grupo recebendo placebo *versus* 2,2/1.000 mulheres por ano para o grupo recebendo cloridrato de raloxifeno.

Eventos tromboembólicos venosos: cloridrato de raloxifeno está associado a um risco maior de desenvolver evento tromboembólico venoso, que é semelhante ao risco relacionado com a terapia de reposição hormonal. Deve-se levar em conta a relação risco/benefício em todas as pacientes com risco de eventos tromboembólicos venosos de qualquer etiologia. O tratamento com cloridrato de raloxifeno deve ser interrompido no caso de doença ou condição que leve a um período prolongado de imobilização. A magnitude do risco parece ser semelhante ao risco relatado associado à utilização da terapia de reposição hormonal. A interrupção do tratamento deve ser feita o mais rápido possível no caso de doença ou 3 dias antes da imobilização ocorrer. A terapia não deve ser reiniciada até que a condição inicial tenha sido resolvida e a paciente esteja plenamente móvel.

Insuficiência hepática: cloridrato de raloxifeno é metabolizado primariamente no fígado. A eficácia de cloridrato de raloxifeno não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática. O cloridrato de raloxifeno foi estudado em dose única em pacientes com cirrose (Child-Pugh Classe A), com bilirrubina sérica variando na faixa de 0,6 a 2,0 mg/dL. As concentrações plasmáticas de raloxifeno foram aproximadamente 2,5 vezes mais altas do que o grupo controle e relacionadas à concentração total de bilirrubina.

O uso de cloridrato de raloxifeno não é recomendado nesta população de pacientes. Bilirrubina sérica total, gama-glutamil transferase, fosfatase alcalina, TGO e TGP devem ser monitoradas durante o tratamento se forem observados valores elevados.

Insuficiência renal: não é recomendado o uso de cloridrato de raloxifeno em pacientes com insuficiência renal grave. Em pacientes com insuficiência renal moderada e leve, seu uso deve ser feito com cautela.

Uso na pré-menopausa: não há indicação para o uso de cloridrato de raloxifeno na pré-menopausa (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).

Uso concomitante com terapia hormonal sistêmica: informação de segurança sobre o uso concomitante de cloridrato de raloxifeno e terapia hormonal sistêmica (estrógeno com ou sem progestina) é limitada e, conseqüentemente, o uso concomitante de cloridrato de raloxifeno com estrógeno sistêmico não é recomendado.

Endométrio: cloridrato de raloxifeno não está relacionado com proliferação endometrial. Qualquer sangramento uterino/vaginal inesperado durante a terapia com cloridrato de raloxifeno deve ser bem investigado.

Hipertrigliceridemia induzida por estrógeno: em pacientes com uma história de hipertrigliceridemia induzida por estrógeno oral (> 5,6 mmol/L) cloridrato de raloxifeno pode estar associado a um aumento nos triglicérides séricos. Pacientes com esta história médica devem ser monitoradas quanto aos triglicérides séricos quando estiverem usando cloridrato de raloxifeno.

Limitações na redução do risco de câncer de mama: não há dados disponíveis sobre os efeitos de cloridrato de raloxifeno na incidência de câncer de mama invasivo em mulheres com mutações hereditárias (BRCA1, BRCA2) que justifiquem a indicação e a eficácia nestes casos. cloridrato de raloxifeno também não é indicado para redução do câncer de mama não invasivo, tratamento do câncer de mama invasivo ou redução do risco de recorrência.

Vasodilatação: cloridrato de raloxifeno não é eficaz na redução de vasodilatação (ondas de calor) ou outros sintomas da menopausa associados com deficiência de estrógeno.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade: em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratas, foi observado um aumento na incidência de tumores ovarianos de origem nas células teca-granulosas de fêmeas que receberam 279 mg/Kg/dia. A exposição sistêmica (AUC) de raloxifeno nesse grupo foi aproximadamente 400 vezes

maior do que as mulheres na pós-menopausa que receberam uma dose de 60 mg. Em um estudo de carcinogenicidade de 21 meses em camundongos, houve um aumento na incidência de tumores das células intersticiais testiculares, de adenomas e de adenocarcinomas prostáticos nos machos que receberam 41 ou 210 mg/Kg, e leiomioblastoma prostático nos machos que receberam 210 mg/Kg. Em ratas que receberam de 9 a 242 mg/Kg (0,3 a 32 vezes a AUC em humanos), houve um aumento na incidência de tumores ovarianos benignos e malignos derivados das células tecagranulosas e tumores benignos de origem nas células epiteliais. Os roedores fêmeas nesses estudos foram tratadas durante o seu ciclo reprodutivo quando os ovários estavam ativos e altamente responsivos à estimulação hormonal. Ao contrário dos ovários altamente responsivos neste modelo de roedores, o ovário humano após a menopausa é relativamente não responsivo à estimulação de hormônios reprodutores.

O raloxifeno não foi genotóxico em nenhum dos sistemas de testes convencionais de rotina *in vivo* ou *in vitro*.

Não ocorreram gestações quando raloxifeno (≥ 5 mg/Kg) foi administrado a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento. Nas ratas fêmeas, em doses administradas de 0,1 a 10 mg/Kg/dia, raloxifeno interrompeu o ciclo estral durante o tratamento, mas os acasalamentos férteis não foram retardados após o término do tratamento, apesar de ter ocorrido redução marginal no tamanho da ninhada, aumento na duração da gestação e alteração no tempo de desenvolvimento neonatal. O tratamento durante o período de pré-implantação de ratas fêmeas acasaladas retardou e/ou interrompeu a implantação embrionária, resultando em gestação prolongada e redução no tamanho da ninhada, mas o desenvolvimento da ninhada até o desmame não foi afetado. Estes efeitos reprodutivos são consistentes com o perfil farmacológico de cloridrato de raloxifeno (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).

Foram realizados estudos de teratologia em coelhas e ratas. Em coelhas observaram-se abortos e um baixo índice de defeitos do septo ventricular ($\geq 0,1$ mg/Kg) e hidrocefalia (≥ 10 mg/Kg). Em ratas, ocorreu atraso no desenvolvimento fetal, alterações nas paredes e cavidades do rim (≥ 1 mg/Kg).

O cloridrato de raloxifeno é um potente anti-estrógeno no útero das ratas e preveniu o crescimento de tumores mamários estrógeno-dependentes em camundongos fêmeas e ratas.

Uso durante a gravidez e lactação: cloridrato de raloxifeno não deve ser tomado por mulheres com potencial para engravidar. O cloridrato de raloxifeno pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida.

Se essa droga for usada durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver tomando esta droga, a paciente deve ser informada do dano potencial para o feto.

Uso pediátrico: a eficácia e segurança não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos.

Seu uso não é indicado para homens.

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas: cloridrato de raloxifeno tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém LACTOSE. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de raloxifeno não interage *in vitro* com a varfarina, fenitoína ou tamoxifeno. A coadministração de cloridrato de raloxifeno e varfarina não altera a farmacocinética de nenhum dos compostos. Contudo, foram observadas pequenas diminuições no tempo de protrombina; portanto, se cloridrato de raloxifeno for administrado junto com varfarina ou outro derivado cumarínico, o tempo de protrombina deve ser monitorado. Os efeitos sobre o tempo de protrombina podem aparecer após várias semanas do início do tratamento com cloridrato de raloxifeno em pacientes que já estão em tratamento com anticoagulantes cumarínicos.

O cloridrato de raloxifeno não deve ser administrado junto à colestiramina, uma resina de troca aniônica, que reduz significativamente a absorção e o ciclo entero-hepático de cloridrato de raloxifeno. Embora não tenha sido especificamente estudado, antecipa-se que qualquer outra resina de troca aniônica terá um efeito similar.

O cloridrato de raloxifeno não afeta a farmacocinética da digoxina. A distribuição sistêmica de cloridrato de raloxifeno não é afetada pela administração simultânea de carbonato de cálcio e de antiácidos que contenham alumínio ou hidróxido de magnésio. A administração concomitante de ampicilina reduz as concentrações máximas de cloridrato de raloxifeno. Uma vez que a absorção total e a eliminação de cloridrato de raloxifeno não são afetadas, cloridrato de raloxifeno pode ser administrado concomitantemente com a ampicilina.

A administração crônica de cloridrato de raloxifeno não afeta a farmacocinética da metilprednisolona dada em dose única.

A influência da administração concomitante de outros medicamentos na concentração plasmática de cloridrato de raloxifeno foi avaliada nos estudos de prevenção e tratamento. As drogas frequentemente coadministradas incluíram: paracetamol, drogas anti-inflamatórias não esteroidais (tais como Aspirina[®], ibuprofeno, naproxeno), antibióticos orais, antagonistas-H1 e H2 e benzodiazepínicos. Não foram identificados efeitos clinicamente relevantes da coadministração desses fármacos sobre as concentrações plasmáticas de raloxifeno.

Durante o tratamento com cloridrato de raloxifeno comumente são observadas as seguintes alterações séricas: aumento da subfração HDL-2 do colesterol e da apolipoproteína A1 e redução do colesterol total, LDL colesterol, fibrinogênio,

apolipoproteína B e lipoproteína (a). O cloridrato de raloxifeno aumenta discretamente as concentrações de hormônios ligados às globulinas, incluindo globulinas ligadas aos esteroides sexuais (SHBG), globulinas ligadas à tiroxina e globulinas ligadas aos corticosteroides, com aumentos correspondentes na concentração hormonal total. Não há evidências que essas alterações afetam as concentrações dos hormônios livres correspondentes.

O uso concomitante de preparações vaginais estrogênicas foi permitido no programa de estudos clínicos, se necessário para tratar os sintomas de atrofia da vagina. Comparado ao placebo, não houve aumento no uso nas pacientes tratadas com cloridrato de raloxifeno.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre cloridrato de raloxifeno e fitoterápicos, nicotina, álcool e exames laboratoriais e não laboratoriais.

Não existe interação entre cloridrato de raloxifeno e alimentos. Portanto, pode ser administrado independente das refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor branca, oblongo, biconvexo, liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia recomendada é um comprimido de cloridrato de raloxifeno uma vez ao dia, administrado por via oral, podendo ser tomado a qualquer hora do dia, independente das refeições. Não é necessário o ajuste de dose para pacientes idosos.

Em mulheres com uma dieta baixa em cálcio e vitamina D, recomenda-se administrar suplementos dessas substâncias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Vasodilatação (ondas de calor ou fogachos) foi comumente observada em pacientes tratadas com placebo e foi moderadamente aumentada em pacientes tratadas com cloridrato de raloxifeno. A maioria das reações adversas que ocorreram durante os estudos clínicos foram leves e não requereram a descontinuação da terapia. Os principais eventos adversos do raloxifeno e suas frequências são mostrados nas duas tabelas a seguir:

Tabela 1. Frequência de tromboembolismo venoso em pacientes tratadas com cloridrato de raloxifeno (60 mg/dia), através de estudos placebo-controlados com no mínimo 6 meses de duração.

Estudo clínico	Frequência: cloridrato de raloxifeno	Frequência: placebo
Mulheres na pós-menopausa: estudos clínicos de tratamento e prevenção da osteoporose	3,05/1.000 pacientes – ano (0,9% incidência cumulativa) ^a	0,81/1.000 pacientes – ano (0,2% incidência cumulativa) ^a
Mulheres na pós-menopausa: doença cardíaca coronariana documentada ou risco elevado de eventos coronarianos	3,88/1.000 pacientes – ano (2,0% incidência cumulativa) ^b	2,70/1.000 pacientes – ano (1,4% incidência cumulativa) ^b

^a Duração mediana de exposição foi de 42 meses.

^b Duração mediana de exposição foi de 61 meses.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): tromboembolismo venoso (TEV), inclui trombose venosa profunda, e embolia pulmonar. Podem ocorrer também outros eventos tromboembólicos venosos.

Tabela 2. Frequência de reações adversas em estudos clínicos placebo-controlados (cloridrato de raloxifeno 60 mg/dia).

Evento	Tratamento da osteoporose Frequência (%)	Prevenção da osteoporose Frequência (%)	Doença cardíaca coronariana ou risco elevado de eventos coronarianos Frequência (%)
Reação muito comum (> 1/10) Vasodilatação/fogacho	9,7	24,3	7,8
Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100) Tromboflebite superficial	1,3	0,2 ^a	1,0
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10) Cãibras/espasmos musculares	7,0	5,5	12,1
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10) Edema periférico	5,2	3,1	14,1
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10) Colelitíase	1,5 ^b	1,0 ^b	3,3 ^c

^a Relato de um paciente tratado com cloridrato de raloxifeno.

^b Nos estudos clínicos de prevenção e de tratamento da osteoporose, cloridrato de raloxifeno não diferenciou estatisticamente do placebo.

^c Taxas de colecistectomia para cloridrato de raloxifeno (2,3%) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes do placebo (2,0%).

Eventos relatados pós-lançamento

Distúrbio do sistema linfático e sanguíneo:

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): trombocitopenia^a.

Distúrbios do sistema nervoso:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): dor de cabeça, incluindo enxaqueca^a.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): acidente vascular cerebral fatal.

Distúrbios vasculares:

Reação muito comum (>1/10): vasodilatação (fogachos).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): evento tromboembólico venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da veia retiniana, tromboflebite venosa superficial e reações tromboembólicas arteriais^a.

Distúrbios gastrointestinais:

Reação muito comum (> 1/10): sintomas gastrointestinais^a tais como náusea, vômito, dor abdominal e dispepsia.

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): erupção da pele^a.

Distúrbios dos tecidos conjuntivos e musculoesquelético:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): cãibras nas pernas.

Distúrbios da mama e do sistema reprodutor:

Reação muito comum (> 1/100 e ≤ 1/10): leves sintomas das mamas^a tais como dor, aumento e sensibilidade.

Distúrbios gerais e condições do local de administração:

Reação muito comum (> 1/10): síndrome da gripe.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): edema periférico.

Investigação:

Reação muito comum (> 1/10): aumento da pressão sanguínea^a.

^a Termo(s) incluído(s) baseado(s) na experiência pós-comercialização.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, não foi relatada superdose com raloxifeno. Em estudos clínicos de 8 semanas, doses diárias de 600 mg por dois meses foram bem toleradas. Em relatos espontâneos pós-lançamento, muito raramente foi relatada superdose (< 0,01% das pacientes tratadas). A superdose mais alta foi de aproximadamente 1,5 g. Não foram relatadas fatalidades associadas à superdose. Em adultos, sintomas relatados por pacientes que tomaram mais que 120 mg como ingestão única incluíram câibras nas pernas e tontura. Em alguns casos, não foram relatados eventos adversos como resultado de superdose.

Em superdose accidental em crianças com menos de 2 anos de idade, a dose máxima relatada foi de 180 mg. Em crianças, os sintomas relatados incluem: ataxia, tontura, vômito, erupção cutânea, diarreia, tremor e vermelhidão, assim como elevação da fosfatase alcalina. Não há um antídoto específico para cloridrato de raloxifeno.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.1288

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/05/2022.

bula-prof-714100-EMS

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2019	0511864/19-6	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido revestido de 60 mg. Embalagem 7, 14, 28, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. *Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
01/04/2021	1251085/21-8	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimido revestido de 60 mg. Embalagem 7, 14, 28, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. *Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 60 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30, 60, 90, 100* ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar