


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

Folleto Profesional
ANVERSO.

EVISTA®
CLORHIDRATO DE RALOXIFENO

Comprimidos recubiertos
 Venta bajo receta

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
06 SEP 2012	
N° Ref:	MT 357268/12
N° Registro:	F-733/08
Firma Profesional:	

FORMULA

Cada comprimido recubierto de EVISTA contiene:

Clorhidrato de raloxifeno 60 mg (equiv. a 56 mg de raloxifeno base)

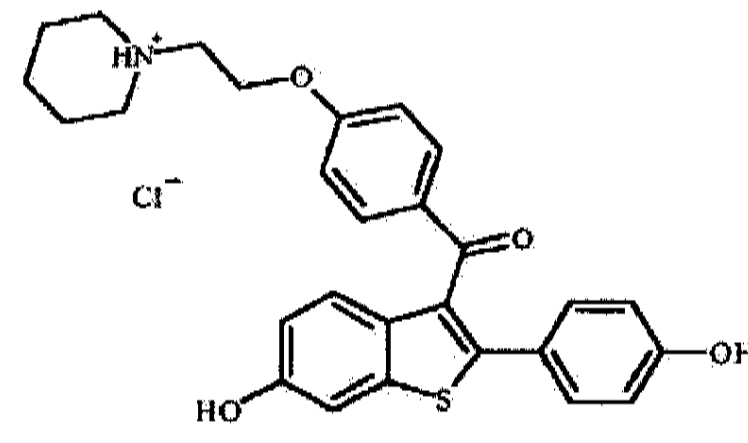
Forma Farmacéutica:

Comprimidos recubiertos.

Se presentan como comprimidos blancos, de forma elíptica, que llevan impreso el código 4165.

DESCRIPCIÓN

EVISTA (clorhidrato de raloxifeno) es un agonista/antagonista estrogénico, comúnmente denominado modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM, por sus siglas en inglés), que pertenece a la clase de los benzotiofenos. La estructura química es:



El nombre químico es clorhidrato de [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiena-3-il]-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-metanona. El clorhidrato (HCl) de raloxifeno tiene la fórmula

~~Texto no aprobado por ISP incluido en proyecto.~~

CONFIDENCIAL

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

REF: MT357268/12

REG. ISP N°F-733/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

empírica $C_{28}H_{27}NO_5 \cdot HCl$, que corresponde a un peso molecular de 510.05. El HCl de raloxifeno es un sólido blanquecino a amarillo pálido muy ligeramente soluble en agua. EVISTA se presenta en comprimidos para administración oral. Cada comprimido de EVISTA contiene 60 mg de HCl de raloxifeno, que es el equivalente molar de 55.71 mg de base libre.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

Código ATC: G03XC01

INDICACIONES

Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

EVISTA está indicado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

EVISTA está indicado para la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama invasivo

EVISTA está indicado para la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama invasivo.

El efecto en la reducción de la incidencia de cáncer de mama se demostró en un estudio en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama con una duración planificada de 5 años y una mediana de seguimiento de 4.3 años. El 27% de las participantes recibió la medicación durante 5 años. Se desconocen los efectos a largo plazo y la duración del tratamiento recomendada.

Se define alto riesgo de cáncer de mama como por lo menos una biopsia de mama que revele carcinoma lobular in situ (CLIS) o hiperplasia atípica, uno o más familiares de primer grado con cáncer de mama, o riesgo de cáncer de mama previsto a 5 años $\geq 1.66\%$ (basado en el modelo de Gail modificado). Entre los factores incluidos en el modelo de Gail modificado se encuentran los siguientes: edad, número de familiares de primer grado con cáncer de mama, número de biopsias de mama, edad a la menarca, nuliparidad o edad al primer nacimiento vivo. Actualmente no existe un hallazgo clínico o prueba individual que pueda cuantificar con certeza el riesgo de cáncer de mama.

Después de una evaluación del riesgo de desarrollar cáncer de mama, la decisión con respecto al tratamiento con EVISTA deberá basarse en una evaluación individual de los beneficios y los riesgos.

EVISTA no elimina el riesgo de cáncer de mama. Las pacientes deberán realizar exámenes de mamas y mamografías antes de iniciar EVISTA y deberán continuar realizando

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg**

exámenes de mamas y mamografías en forma periódica de acuerdo con la buena práctica médica antes de iniciar el tratamiento con EVISTA.

Limitaciones de uso importantes para la reducción del riesgo de cáncer de mama

- No se dispone de datos del efecto de EVISTA sobre la incidencia de cáncer de mama invasivo en mujeres con mutaciones hereditarias (BRCA1, BRCA2) para poder hacer recomendaciones específicas sobre la eficacia de EVISTA.
- EVISTA no está indicado para el tratamiento del cáncer de mama invasivo o la reducción del riesgo de recurrencia.
- EVISTA no está indicado para la reducción del riesgo de cáncer de mama no invasivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Farmacología Clínica:**

Mecanismo de acción: El raloxifeno es un agonista/antagonista estrogénico, comúnmente denominado modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM). Las acciones biológicas del raloxifeno están mediadas en gran medida por la unión a los receptores de estrógeno. Esta unión da lugar a la activación de las vías estrogénicas en algunos tejidos (agonismo) y al bloqueo de las vías estrogénicas en otros (antagonismo). La acción agonista o antagonista del raloxifeno depende del grado de reclutamiento de co-activadores y co-represores de los promotores del gen blanco del receptor de estrógeno (RE).

El raloxifeno parece actuar como agonista estrogénico en el hueso. Reduce la resorción ósea y el recambio óseo, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y disminuye la incidencia de fracturas. Los datos preclínicos demuestran que el raloxifeno es un antagonista estrogénico en el tejido uterino y mamario. Estos resultados coinciden con los hallazgos de los estudios clínicos, que indican que EVISTA carece de efectos de tipo estrogénico en el útero y el tejido mamario.

Farmacodinamia: Las reducciones en los niveles de estrógeno después de la ovariectomía o la menopausia producen aumentos en la resorción ósea y aceleración de la pérdida ósea. Inicialmente, el hueso se pierde con rapidez debido a que el aumento compensatorio en la formación ósea es inadecuado para suplir las pérdidas por resorción. Además de la pérdida de estrógeno, este desequilibrio entre resorción y formación puede deberse a un deterioro de los osteoblastos o de sus precursores asociado con la edad. En algunas mujeres, estos cambios finalmente llevarán a disminución de la masa ósea, osteoporosis, y mayor riesgo de fracturas, particularmente de la columna, la cadera, y la muñeca. Las fracturas vertebrales son el tipo de fractura osteoporótica más frecuente en mujeres posmenopáusicas.

Tanto en los estudios de tratamiento como de prevención de la osteoporosis, el tratamiento con EVISTA produjo supresión sistemática y estadísticamente significativa de la resorción ósea y formación ósea, reflejada por los cambios en los marcadores séricos y urinarios de recambio óseo (por ej., fosfatasa alcalina específica del hueso, osteocalcina, y productos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

degradación del colágeno). La supresión de los marcadores de recambio óseo fue evidente a los 3 meses y persistió a lo largo de períodos de observación de 36 meses y 24 meses.

En un estudio de cinética del radiocalcio abierto, de 31 semanas de duración, 33 mujeres posmenopáusicas tempranas fueron aleatorizadas a tratamiento con EVISTA 60 mg una vez al día, terapia cíclica con estrógeno/progestina (0,625 mg diarios de estrógenos conjugados con 5 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante las primeras 2 semanas de cada mes [terapia hormonal]), o ningún tratamiento. El tratamiento con EVISTA o la terapia hormonal estuvieron asociados con reducción de la resorción ósea y un cambio positivo en el balance de calcio (-82 mg Ca/día y +60 mg Ca/día, respectivamente, para EVISTA y -162 mg Ca/día y +91 mg Ca/día, respectivamente, para la terapia hormonal).

Hubo pequeñas disminuciones en los niveles de calcio sérico total, fosfato inorgánico, proteína total y albúmina, que en general fueron de una magnitud inferior a la observada durante la terapia estrogénica u hormonal. El recuento de plaquetas también disminuyó ligeramente y no difirió con respecto a la terapia estrogénica.

Farmacocinética: Se evaluó la disposición del raloxifeno en más de 3000 mujeres posmenopáusicas en estudios clínicos de tratamiento y prevención de la osteoporosis con raloxifeno seleccionados, utilizando un enfoque poblacional. También se obtuvieron datos farmacocinéticos en estudios de farmacología convencionales en 292 mujeres posmenopáusicas. El raloxifeno presenta una amplia variabilidad intrasujeto (coeficiente de variación aproximadamente del 30%) en la mayoría de los parámetros farmacocinéticos. La Tabla 1 resume los parámetros farmacocinéticos del raloxifeno.

-Absorción — el raloxifeno se absorbe con rapidez después de la administración oral. Se absorbe aproximadamente el 60% de una dosis oral, aunque existe una amplia conjugación presistémica de glucurónidos. La biodisponibilidad absoluta del raloxifeno es del 2%. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima promedio en plasma y la biodisponibilidad dependen de la interconversión sistémica y del ciclo enterohepático del raloxifeno y sus metabolitos glucurónidos.

La administración de HCl de raloxifeno con una comida estandarizada rica en grasas aumenta la absorción del raloxifeno ($C_{\text{máx}}$ 28% y AUC 16%), pero no produce cambios clínicamente significativos en la exposición sistémica. EVISTA puede administrarse con o sin las comidas.

-Distribución Después de la administración oral de dosis únicas que variaron de 30 a 150 mg de HCl de raloxifeno, el volumen aparente de distribución es 2348 l/kg y no depende de la dosis.

El raloxifeno y los conjugados monoglucurónidos se unen en gran medida (95%) a las proteínas plasmáticas. El raloxifeno se une tanto a la albúmina como a la α 1-glicoproteína ácida, pero no a la globulina de unión a esteroides sexuales.

-Metabolismo - Se determinaron la biotransformación y la disposición del raloxifeno en humanos después de la administración oral de raloxifeno marcado con ^{14}C . El raloxifeno experimenta metabolismo de primer paso extenso en conjugados glucurónidos: raloxifeno-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

4'-glucurónido, raloxifeno-6-glucurónido, y raloxifeno-6, 4'-diglucurónido. No se detectaron otros metabolitos, lo que constituye una sólida prueba de que el raloxifeno no es metabolizado por las vías del citocromo P450. El raloxifeno no conjugado representa menos del 1% del material radiomarcado total en plasma. Las fases logarítmicas lineales terminales de las curvas de la concentración plasmática para el raloxifeno y los glucurónidos en general son paralelas. Esto coincide con la interconversión del raloxifeno y los metabolitos glucurónidos.

Después de la administración intravenosa, el raloxifeno se elimina a una tasa que se aproxima al flujo sanguíneo hepático. La depuración oral aparente es de 44,1 L/kg•h. La interconversión del raloxifeno y sus conjugados glucurónidos se produce mediante metabolismo sistémico reversible y ciclo enterohepático, lo que prolonga su vida media de eliminación del plasma a 27,7 horas después de la administración oral.

Los resultados de dosis únicas orales de raloxifeno predicen la farmacocinética de dosis múltiples. Tras la administración crónica, la depuración varía de 40 a 60 L/kg•h. Las dosis crecientes de HCl de raloxifeno (que variaron de 30 a 150 mg) producen un aumento algo menos que proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) concentración plasmática-tiempo.

-Excreción — El raloxifeno se excreta principalmente en las heces, y menos del 0,2% se excreta sin cambios en la orina. Menos del 6% de la dosis de raloxifeno se elimina en la orina como conjugados glucurónidos.

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos del raloxifeno en mujeres posmenopáusicas sanas

	$C_{\max}^{a,b}$ (ng/mL)/ (mg/kg)	$t_{1/2}$ (h) ^a	$AUC_{0-\infty}^{a,b}$ (ng•h/mL)/ (mg/kg)	CL/F^a (L/kg•h)	V/F^a (L/kg)
<i>Dosis única</i>					
Media	0,50	27,7	27,2	44,1	2348
CV ^a (%)	52	10,7 a 273 ^c	44	46	52
<i>Dosis múltiples</i>					
Media	1,36	32,5	24,2	47,4	2853
CV ^a (%)	37	15,8 a 86,6 ^c	36	41	56

^a Abreviaturas: C_{\max} = concentración máxima en plasma, $t_{1/2}$ = vida media, AUC = área bajo la curva, CL = depuración, V = volumen de distribución, F = biodisponibilidad, CV = coeficiente de variación.

^b Datos normalizados por dosis en mg y peso corporal en kg.

^c Rango de vida media observada.

Poblaciones especiales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

-Niños — No se evaluó la farmacocinética del raloxifeno en niños [ver *Uso en poblaciones específicas*].

-Ancianos — No se detectaron diferencias en la farmacocinética del raloxifeno con respecto a la edad (rango 42 a 84 años) [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Sexo — El grado de exposición total y la depuración oral, normalizados por peso corporal magro, no difieren significativamente entre voluntarios de ambos sexos de edad comparable.

-Raza — Se estudiaron las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza en 1712 mujeres, que incluyeron 97,5% blancas, 1,0% asiáticas, 0,7% hispanas, y 0,5% negras en el estudio de tratamiento de la osteoporosis y en 1053 mujeres, que incluyeron 93,5% blancas, 4,3% hispanas, 1,2% asiáticas, y 0,5% negras en los estudios de prevención de la osteoporosis. No hubo diferencias apreciables en las concentraciones plasmáticas de raloxifeno entre estos grupos; sin embargo, no se puede determinar en forma concluyente la influencia de la raza.

-Insuficiencia renal— En los estudios de tratamiento y prevención de la osteoporosis, las concentraciones de raloxifeno en mujeres con insuficiencia renal leve son similares a las de las mujeres con depuración normal de creatinina. Cuando se administró una sola dosis de 120 mg de HCl de raloxifeno a 10 varones con insuficiencia renal [7 con insuficiencia moderada (Clearance de creatinina = 31–50 mL/min); 3 con insuficiencia grave (Clearance de creatinina \leq 30 mL/min)] y a 10 varones sanos (Clearance de creatinina $>$ 80 mL/min), las concentraciones plasmáticas de raloxifeno fueron un 122% (AUC_{0-∞}) mayores en los pacientes con insuficiencia renal que en los voluntarios sanos. El raloxifeno deberá usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave [ver *Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

-Insuficiencia hepática — Se comparó la disposición del raloxifeno en 9 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) (bilirrubina total de 0,6 a 2 mg/dL) con la de 8 sujetos con función hepática normal después de una sola dosis de 60 mg de HCl de raloxifeno. La depuración aparente del raloxifeno disminuyó un 56% y la vida media del raloxifeno no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática leve. Las concentraciones plasmáticas de raloxifeno fueron aproximadamente un 150% mayores que las observadas en voluntarios sanos y se correlacionaron con las concentraciones totales de bilirrubina. No se estudió la farmacocinética del raloxifeno en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. El raloxifeno deberá usarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

Interacciones farmacológicas

-Colestiramina — La colestiramina, una resina de intercambio aniónico, produce una reducción del 60% en la absorción y el ciclo enterohepático del raloxifeno después de una sola dosis. Si bien no se estudió específicamente, se prevé que otras resinas de intercambio aniónico tendrían un efecto similar [ver *Interacciones*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

-Warfarina — In vitro, el raloxifeno no interactuó con la unión de la warfarina. En un estudio de dosis únicas se evaluó la administración concomitante de EVISTA y warfarina, un derivado de la cumarina. En este estudio, el raloxifeno no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la warfarina. Sin embargo, en el estudio de dosis únicas se observó una disminución del 10% en el tiempo de protrombina. En el estudio de tratamiento de la osteoporosis, la coadministración de warfarina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones plasmáticas de raloxifeno [ver *Interacciones*].

-Otros fármacos de elevada unión a proteínas — En el estudio de tratamiento de la osteoporosis, la coadministración de otros fármacos de elevada unión a proteínas (por ej., gemfibrozil) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones plasmáticas de raloxifeno. In vitro, el raloxifeno no interactuó con la unión de la fenitoína, del tamoxifeno o de la warfarina (ver arriba) [ver *Interacciones*].

-Ampicilina y amoxicilina — Las concentraciones máximas de raloxifeno y el grado de absorción general disminuyen un 28% y 14%, respectivamente, con la coadministración de ampicilina. Estas reducciones coinciden con una disminución del ciclo enterohepático asociada con una reducción de las bacterias entéricas con el antibiótico. Sin embargo, la exposición sistémica y la tasa de eliminación del raloxifeno no se vieron afectadas. En el estudio de tratamiento de la osteoporosis, la coadministración de amoxicilina no produjo diferencias apreciables en las concentraciones plasmáticas de raloxifeno [ver *Interacciones*].

-Antiácidos — La administración concomitante de antiácidos que contienen carbonato de calcio o hidróxido de aluminio y de magnesio no afecta la exposición sistémica del raloxifeno [ver *Interacciones*].

-Corticoesteroides — La administración crónica de raloxifeno en mujeres posmenopáusicas no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la metilprednisolona administrada en una sola dosis oral [ver *Interacciones*].

-Digoxina — El raloxifeno no tiene efecto sobre la farmacocinética de la digoxina [ver *Interacciones*].

-Ciclosporina — No se estudió la administración concomitante de EVISTA y ciclosporina.

-Hipolipemiantes — No se estudió la administración concomitante de EVISTA e hipolipemiantes.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

-Carcinogénesis — En un estudio de carcinogenicidad de 21 meses en ratones hubo un aumento en la incidencia de tumores de ovario en hembras que recibieron de 9 a 242 mg/kg, que incluyeron tumores benignos y malignos de células de la granulosa/teca y tumores benignos de células epiteliales. En este grupo, la exposición sistémica (AUC) del raloxifeno fue de 0,3 a 34 veces la observada en mujeres posmenopáusicas que reciben una dosis de 60 mg. También hubo un aumento en la incidencia de tumores de células

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

intersticiales testiculares y adenomas y adenocarcinomas de próstata en ratones macho que recibieron 41 ó 210 mg/kg (4,7 ó 24 veces el AUC en humanos) y de leiomioblastoma prostático en ratones macho que recibieron 210 mg/kg.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas se observó una mayor incidencia de tumores ováricos de células de la granulosa/teca en ratas hembra que recibieron 279 mg/kg (aproximadamente 400 veces el AUC en humanos). Los roedores hembra de estos estudios recibieron tratamiento durante sus vidas reproductivas cuando sus ovarios eran funcionales y sensibles a la estimulación hormonal.

-Mutagénesis — El HCl de raloxifeno no fue genotóxico en ninguno de los siguientes sistemas de prueba: la prueba de Ames para mutagénesis bacteriana con y sin activación metabólica, el ensayo de síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata, el ensayo de linfoma de ratón para mutación de células de mamíferos, el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, el ensayo de intercambio de cromátides hermanas in vivo en hámster chino, y la prueba del micronúcleo de ratón in vivo.

-Deterioro de la fertilidad — Cuando se administraron dosis diarias ≥ 5 mg/kg ($\geq 0,8$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2) a ratas macho y hembra antes del apareamiento y durante el mismo, no se produjeron embarazos. En ratas macho, dosis diarias de hasta 100 mg/kg (16 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2) durante por lo menos 2 semanas no afectaron la producción ni la calidad de los espermatozoides ni la función reproductiva. En ratas hembra, con dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día (0,02 a 1,6 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2), el raloxifeno interrumpió los ciclos estrales e inhibió la ovulación. Estos efectos del raloxifeno fueron reversibles. En otro estudio en ratas en el cual se administró raloxifeno durante el período preimplantación en dosis $\geq 0,1$ mg/kg ($\geq 0,02$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2), el raloxifeno retrasó e interrumpió la implantación de los embriones, lo que produjo gestación prolongada y reducción en el tamaño de la cría. Los efectos sobre la reproducción y el desarrollo observados en animales coinciden con la actividad del raloxifeno en el receptor de estrógeno.

Toxicología y/o farmacología en animales

Se determinaron los efectos óseos del raloxifeno en ratas y monos ovariectomizados. En ratas, el raloxifeno previno el aumento de la resorción ósea y la pérdida ósea post-ovariectomía. El raloxifeno tuvo efectos positivos sobre la resistencia ósea, pero los efectos variaron en el tiempo. Se trataron monos *Cynomolgus* con raloxifeno o estrógenos conjugados durante 2 años. En términos de ciclos óseos, esto equivale aproximadamente a 6 años en humanos. El raloxifeno y el estrógeno suprimieron el recambio óseo y aumentaron la DMO en la columna lumbar y en el hueso esponjoso central de la tibia proximal. En este modelo animal hubo una correlación positiva entre la fuerza de rotura a la compresión vertebral y la DMO de la columna lumbar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg**

Los exámenes histológicos del hueso de ratas y monos tratados con raloxifeno no revelaron evidencia de hueso reticular, fibrosis medular, o defectos de mineralización. Estos resultados coinciden con los datos de los estudios de la cinética del radiocalcio y marcadores del metabolismo óseo en humanos, y con la acción de EVISTA como antirresortivo óseo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**Dosis recomendada**

La dosis recomendada es 1 comprimido diario de 60 mg de EVISTA (comprimidos de clorhidrato de raloxifeno), que puede administrarse a cualquier hora del día con o sin las comidas [ver *Farmacología clínica*].

Se desconoce la duración óptima del tratamiento para las indicaciones en riesgo de cáncer de mama invasivo.

Recomendaciones de suplementos de calcio y vitamina D

Tanto para el tratamiento como para la prevención de la osteoporosis, se deberán agregar suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si la ingesta diaria es inadecuada. Las mujeres posmenopáusicas requieren en promedio 1500 mg/día de calcio elemental. Una ingesta diaria total de calcio superior a 1500 mg no demostró beneficios adicionales en los huesos mientras que la ingesta diaria por encima de 2000 mg estuvo asociada con un aumento del riesgo de efectos adversos, que incluyen hipercalcemia y cálculos renales. La ingesta diaria recomendada de vitamina D es de 400-800 UI al día. Las pacientes con mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D (por ej., mayores de 70 años, residentes en geriátricos, o con enfermedades crónicas) podrán necesitar suplementos adicionales de vitamina D. Las pacientes con síndromes de mala absorción gastrointestinal podrán requerir suplementación con vitamina D en dosis más altas y se deberá considerar la determinación de la 25-hidroxivitamina D.

CONTRAINDICACIONES**Tromboembolismo venoso**

EVISTA está contraindicado en mujeres con tromboembolismo venoso (TEV) activo o antecedentes de TEV, que incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, y trombosis de la vena retiniana [ver *Advertencias y precauciones*].

Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas, y mujeres en período de lactancia

EVISTA está contraindicado en el embarazo, en mujeres que puedan quedar embarazadas, y en mujeres que amamantan [ver *Uso en poblaciones específicas*]. EVISTA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se lo usa durante el embarazo,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se deberá informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

En estudios realizados en conejos se produjeron abortos y una baja incidencia de anomalías cardíacas fetales (defectos del septo ventricular) en conejos con dosis $\geq 0,1$ mg/kg ($\geq 0,04$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m²), e hidrocefalia en fetos con dosis ≥ 10 mg/kg (≥ 4 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m²). En estudios realizados en ratas, se observaron retraso del desarrollo fetal y anomalías del desarrollo (costillas onduladas, cavitación del riñón) con dosis ≥ 1 mg/kg ($\geq 0,2$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m²).

El tratamiento de ratas con dosis de 0,1 a 10 mg/kg (0,02 a 1,6 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m²) durante la gestación y la lactancia produjo efectos que incluyeron retraso e interrupción del parto; disminución de la sobrevivencia neonatal y alteración del desarrollo físico; reducciones en el crecimiento específicas por sexo y edad y cambios en el contenido de hormona hipofisaria; y disminución del tamaño del compartimiento linfático de la cría. Con raloxifeno a una dosis de 10 mg/kg se interrumpió el parto, lo cual produjo morbilidad materna y de la cría. Los efectos en la cría adulta (4 meses de edad) incluyeron hipoplasia uterina y reducción de la fertilidad; sin embargo, no se observó patología ovárica o vaginal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Tromboembolismo venoso**

En los estudios clínicos, las mujeres tratadas con EVISTA tuvieron un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). También podrían ocurrir otros eventos tromboembólicos venosos. Además, se ha informado un evento menos serio, tromboflebitis, con mayor frecuencia con EVISTA que con placebo. El mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar ocurre durante los primeros 4 meses de tratamiento, y la magnitud del riesgo parece ser similar al riesgo informado en relación con el uso de terapia hormonal. Debido a que la inmovilización aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos venosos independientemente del tratamiento, EVISTA deberá interrumpirse por lo menos 72 horas antes y a lo largo de una inmovilización prolongada (por ej., recuperación postoperatoria, reposo en cama prolongado), y el tratamiento con EVISTA deberá reanudarse sólo después de que la paciente haya recuperado la movilidad por completo. Además, se deberá recomendar a las mujeres que toman EVISTA que se levanten y caminen periódicamente durante un viaje prolongado. Se deberá considerar la relación riesgo-beneficio en las mujeres con riesgo de enfermedad tromboembólica por otras razones, como por ejemplo insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis superficial, y neoplasia maligna activa [ver *Contraindicaciones y Reacciones adversas*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg**Muerte por accidente cerebrovascular**

En un estudio clínico en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria documentada o con mayor riesgo de eventos coronarios, se observó un aumento del riesgo de muerte por accidente cerebrovascular después del tratamiento con EVISTA. Durante un seguimiento promedio de 5,6 años, 59 mujeres tratadas con EVISTA (1,2%) fallecieron por accidente cerebrovascular en comparación con 39 mujeres tratadas con placebo (0,8%) (22 versus 15 por 10.000 mujeres-años; hazard ratio 1,49; intervalo de confianza del 95%, 1,00-2,24; p=0,0499). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en la incidencia de accidente cerebrovascular (249 con EVISTA [4,9%] versus 224 con placebo [4,4%]).

EVISTA no tuvo efecto significativo sobre la mortalidad por todas las causas. Se deberá considerar la relación riesgo-beneficio en las mujeres con riesgo de accidente cerebrovascular, como por ejemplo accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, fibrilación auricular, hipertensión, o tabaquismo.

Enfermedad cardiovascular

No se deberá usar EVISTA para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular. En un estudio clínico en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria documentada o mayor riesgo de eventos coronarios, no se demostró ningún beneficio cardiovascular después del tratamiento con raloxifeno durante 5 años.

Uso en mujeres premenopáusicas

No existe indicación para el uso de EVISTA en mujeres premenopáusicas. No se estableció la seguridad de EVISTA en mujeres premenopáusicas y no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática

EVISTA deberá usarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática. No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Farmacología clínica*].

Terapia estrogénica concomitante

No se estableció la seguridad del uso concomitante de EVISTA y estrógenos sistémicos y no se recomienda su uso.

Antecedentes de hipertrigliceridemia durante el tratamiento con estrógenos

Datos clínicos escasos indican que algunas mujeres con antecedentes de hipertrigliceridemia marcada (>5,6 mmol/L o >500 mg/dL) en respuesta al tratamiento con estrógeno oral o estrógeno más progestina pueden desarrollar niveles elevados de triglicéridos durante el tratamiento con EVISTA. En las mujeres con estos antecedentes médicos se deberán monitorear los triglicéridos séricos durante el tratamiento con EVISTA.

Insuficiencia renal

~~Texto no aprobado por ISP incluye en proyecto~~

CONFIDENCIAL

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF: MT357268/12

REG. ISP N°F-733/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

EVISTA deberá usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [ver *Farmacología clínica*].

Antecedentes de cáncer de mama

No se estudió adecuadamente el uso de EVISTA en mujeres con antecedentes previos de cáncer de mama.

Uso en hombres

No existe indicación para el uso de EVISTA en hombres. No se estudió adecuadamente el uso de EVISTA en hombres y no se recomienda su uso.

Sangrado uterino inexplicable

Cualquier sangrado uterino inexplicable deberá investigarse según indicación clínica. La incidencia de proliferación endometrial fue similar en los grupos tratados con EVISTA y los grupos tratados con placebo.

Anormalidades en las mamas

Se deberá investigar cualquier anomalía inexplicable en las mamas que ocurra durante el tratamiento con EVISTA. EVISTA no elimina el riesgo de cáncer de mama.

Interacciones:

Colestiramina: No se recomienda la administración concomitante de colestiramina y EVISTA. Si bien no se estudió específicamente, se prevé que otras resinas de intercambio aniónico tendrían un efecto similar. No se deberá administrar EVISTA junto con otras resinas de intercambio aniónico [ver *Farmacología clínica*].

Warfarina: Si se administra EVISTA simultáneamente con warfarina u otros derivados de la warfarina, se deberá monitorear el tiempo de protrombina más rigurosamente cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con EVISTA [ver *Farmacología clínica*].

Otros fármacos con elevada unión a proteínas: EVISTA deberá usarse con cautela con ciertos otros fármacos con elevada unión a proteínas como por ejemplo diazepam, diazóxido, y lidocaína. Si bien no se investigó, EVISTA podría afectar la unión a proteínas de otros fármacos. El raloxifeno se une a las proteínas plasmáticas en más de un 95% [ver *Farmacología clínica*].

Estrógenos sistémicos: No se estableció la seguridad del uso concomitante de EVISTA con estrógenos sistémicos y no se recomienda su uso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg**

Otros medicamentos concomitantes: EVISTA puede administrarse simultáneamente con ampicilina, amoxicilina, antiácidos, corticoesteroides, y digoxina [ver *Farmacología clínica*]. No se estudió el uso concomitante de EVISTA e hipolipemiantes.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Embarazo Categoría X. No se deberá usar EVISTA en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas [ver *Contraindicaciones*].

Mujeres en periodo de lactancia: Las mujeres en periodo de lactancia no deberán usar EVISTA [ver *Contraindicaciones*]. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se deberá proceder con cautela cuando se administre raloxifeno a una mujer que amamanta.

Uso en niños: No se estableció la seguridad y eficacia en niños.

Uso en ancianos: El 61% de todos los pacientes de los estudios clínicos de EVISTA controlados con placebo tenían 65 años de edad y más, mientras que el 15,5% tenía 75 años de edad y más. En general no se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y sujetos jóvenes, y la experiencia clínica adicional informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos ancianos. Sobre la base de los estudios clínicos, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos [ver *Farmacología clínica*].

Insuficiencia renal: EVISTA deberá usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [ver *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Insuficiencia hepática: EVISTA deberá usarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

REACCIONES ADVERSAS**Experiencia en estudios clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a EVISTA en 8429 pacientes incorporadas en estudios controlados con placebo, que incluyen 6666 expuestas durante 1 año y 5685 durante por lo menos 3 años.

~~Texto no aprobado por ISP incluido en proyecto~~

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

Estudio clínico de tratamiento de la osteoporosis (MORE) — Se determinó la seguridad del raloxifeno en el tratamiento de la osteoporosis en un amplio estudio (7705 pacientes) multinacional, controlado con placebo. El tratamiento duró 36 meses, y 5129 mujeres posmenopáusicas estuvieron expuestas a clorhidrato de raloxifeno (2557 recibieron 60 mg/día, y 2572 recibieron 120 mg/día). La incidencia de mortalidad por todas las causas fue similar entre los grupos: 23 mujeres tratadas con placebo (0,9%), 13 tratadas con EVISTA (HCl de raloxifeno 60 mg) (0,5%), y 28 con HCl de raloxifeno 120 mg (1,1%) fallecieron. El tratamiento se interrumpió debido a una reacción adversa en el 10,9% de las mujeres tratadas con EVISTA y en el 8,8% de las mujeres tratadas con placebo.

Tromboembolismo venoso: La reacción adversa más seria relacionada con EVISTA fue TEV (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, y trombosis de la vena retiniana). Durante una exposición promedio al fármaco en estudio de 2,6 años, se produjo TEV en alrededor de 1 de cada 100 pacientes tratadas con EVISTA. Veintiséis mujeres tratadas con EVISTA tuvieron un TEV en comparación con 11 mujeres tratadas con placebo, la hazard ratio fue 2,4 (intervalo de confianza del 95%, 1,2 – 4,5), y el riesgo de TEV fue más alto durante los primeros meses de tratamiento.

Las reacciones adversas frecuentes consideradas relacionadas con el tratamiento con EVISTA fueron oleadas de calor y calambres en las piernas. Las oleadas de calor ocurrieron en alrededor de una de cada 10 pacientes tratadas con EVISTA y se informaron con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses de tratamiento, y no difirieron respecto del placebo de allí en adelante. Los calambres en las piernas ocurrieron en alrededor de 1 de cada 14 pacientes tratadas con EVISTA.

Estudios clínicos de prevención de la osteoporosis controlados con placebo — Se determinó la seguridad del raloxifeno principalmente en 12 estudios de fase 2 y de fase 3 con grupos de control tratados con placebo, estrógeno, y tratamiento con estrógeno-progestina. La duración del tratamiento varió de 2 a 30 meses, y 2036 mujeres estuvieron expuestas al HCl de raloxifeno (371 pacientes recibieron 10 a 50 mg/día, 828 recibieron 60 mg/día, y 837 recibieron de 120 a 600 mg/día).

El tratamiento se interrumpió debido a una reacción adversa en el 11,4% de 581 mujeres tratadas con EVISTA y en el 12,2% de 584 mujeres tratadas con placebo. Las tasas de discontinuación por oleadas de calor no difirieron significativamente entre los grupos tratados con EVISTA y con placebo (1,7% y 2,2%, respectivamente).

Las reacciones adversas frecuentes consideradas relacionadas con el fármaco fueron oleadas de calor y calambres en las piernas. Las oleadas de calor ocurrieron en alrededor de una de cada cuatro pacientes tratadas con EVISTA versus alrededor de una de seis pacientes tratadas con placebo. La primera aparición de oleadas de calor se informó con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses de tratamiento.

La Tabla 2 lista las reacciones adversas que ocurrieron ya sea en el tratamiento de la osteoporosis o en cinco estudios de prevención controlados con placebo con una frecuencia $\geq 2,0\%$ en cualquiera de los grupos y en más mujeres tratadas con EVISTA que con placebo. Se presentan las reacciones adversas sin atribución de la causalidad. En su

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

mayoría, las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios fueron leves y por lo general no requirieron la interrupción del tratamiento.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en los estudios clínicos de osteoporosis controlados con placebo con una frecuencia $\geq 2,0\%$ y en más mujeres tratadas con EVISTA (60 mg una vez al día) que con placebo^a

	Tratamiento		Prevención	
	EVISTA (N=2557) %	Placebo (N=2576) %	EVISTA (N=581) %	Placebo (N=584) %
<i>Organismo en general</i>				
Infccción	A	A	15,1	14,6
Síndrome gripal	13,5	11,4	14,6	13,5
Cefalca	9,2	8,5	A	A
Calambres en las piernas	7,0	3,7	5,9	1,9
Dolor de pecho	A	A	4,0	3,6
Fiebre	3,9	3,8	3,1	2,6
<i>Sistema cardiovascular</i>				
Oleadas de calor	9,7	6,4	24,6	18,3
Migraña	A	A	2,4	2,1
Síncope	2,3	2,1	B	B
Vena varicosa	2,2	1,5	A	A
<i>Aparato digestivo</i>				
Náuseas	8,3	7,8	8,8	8,6
Diarrea	7,2	6,9	A	A
Dispepsia	A	A	5,9	5,8
Vómitos	4,8	4,3	3,4	3,3
Flatulencia	A	A	3,1	2,4
Trastorno gastrointestinal	A	A	3,3	2,1
Gastroenteritis	B	B	2,6	2,1
<i>Metabólicos y nutricionales</i>				
Aumento de peso	A	A	8,8	6,8
Edema periférico	5,2	4,4	3,3	1,9
<i>Sistema musculoesquelético</i>				
Artralgia	15,5	14,0	10,7	10,1
Mialgia	A	A	7,7	6,2
Artritis	A	A	4,0	3,6
Trastorno tendinoso	3,6	3,1	A	A
<i>Sistema nervioso</i>				

~~Texto no aprobado por ISP incluido en proyecto~~

CONFIDENCIAL

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

Depresión	A	A	6,4	6,0
Insomnio	A	A	5,5	4,3
Vértigo	4,1	3,7	A	A
Neuralgia	2,4	1,9	B	B
Hipoestesia	2,1	2,0	B	B
<i>Sistema respiratorio</i>				
Sinusitis	7,9	7,5	10,3	6,5
Rinitis	10,2	10,1	A	A
Bronquitis	9,5	8,6	A	A
Faringitis	5,3	5,1	7,6	7,2
Aumento de la tos	9,3	9,2	6,0	5,7
Neumonía	A	A	2,6	1,5
Laringitis	B	B	2,2	1,4
<i>Piel y anexos</i>				
Erupción	A	A	5,5	3,8
Sudación	2,5	2,0	3,1	1,7
<i>Sentidos especiales</i>				
Conjuntivitis	2,2	1,7	A	A
<i>Aparato urogenital</i>				
Vaginitis	A	A	4,3	3,6
Infección de las vías urinarias	A	A	4,0	3,9
Cistitis	4,6	4,5	3,3	3,1
Leucorrea	A	A	3,3	1,7
Trastorno uterino ^{b,c}	3,3	2,3	A	A
Trastorno endometrial ^b	B	B	3,1	1,9
Hemorragia vaginal	2,5	2,4	A	A
Trastorno de las vías urinarias	2,5	2,1	A	A

^a A: Incidencia con placebo superior o igual a la incidencia con EVISTA; B: Incidencia inferior al 2% y más frecuente con EVISTA.

^b Incluye sólo pacientes con útero intacto: Estudios de prevención: EVISTA, n=354, Placebo, n=364; Estudio de tratamiento: EVISTA, n=1948, Placebo, n=1999.

^c Términos reales relacionados con mayor frecuencia con líquido endometrial.

Comparación entre EVISTA y terapia hormonal — Se comparó EVISTA con la terapia con estrógeno-progestina en tres estudios clínicos para la prevención de la osteoporosis. En la Tabla 3 se observan las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia en un grupo de tratamiento y con una incidencia $\geq 2,0\%$ en cualquiera de los grupos. Se presentan las reacciones adversas sin atribución de la causalidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en los estudios clínicos para la prevención de la osteoporosis con EVISTA (60 mg una vez al día) y terapia combinada continua o cíclica con estrógeno más progestina (terapia hormonal) con una incidencia $\geq 2,0\%$ en cualquier grupo de tratamiento^a

	EVISTA (N=317) %	Terapia hormonal- combinada continua ^b (N=96) %	Terapia hormonal- cíclica ^c (N=219) %
<i>Urogenitales</i>			
Dolor de mamas	4,4	37,5	29,7
Sangrado vaginal ^d	6,2	64,2	88,5
<i>Digestivas</i>			
Flatulencia	1,6	12,5	6,4
<i>Cardiovasculares</i>			
Oleadas de calor	28,7	3,1	5,9
<i>Organismo en general</i>			
Infección	11,0	0	6,8
Dolor abdominal	6,6	10,4	18,7
Dolor de pecho	2,8	0	0,5

^a Estos datos provienen de estudios ciegos y abiertos.

^b Terapia hormonal combinada continua = 0,625 mg de estrógenos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

^c Terapia hormonal cíclica = 0,625 mg de estrógenos conjugados durante 28 días con administración concomitante de 5 mg de acetato de medroxiprogesterona o 0,15 mg de norgestrel los días 1 a 14 ó 17 a 28.

^d Incluye sólo pacientes con útero intacto: EVISTA, n=290; Terapia hormonal-combinada continua, n=67; Terapia hormonal-cíclica, n=217.

Dolor de mamas —EVISTA no se diferenció del placebo con respecto a la frecuencia y la severidad del dolor y la sensibilidad en las mamas en ninguno de los estudios controlados con placebo. EVISTA estuvo asociado con menos dolor y sensibilidad en las mamas que los informados por mujeres que recibieron estrógenos con o sin progestina agregada.

Cánceres ginecológicos — La incidencia de cáncer de endometrio y cáncer de ovario fue similar en los grupos tratados con EVISTA y con placebo.

Estudio controlado con placebo en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de eventos coronarios mayores (RUTH) — Se determinó la seguridad de EVISTA (60 mg una vez al día) en un estudio multinacional controlado con placebo en 10.101 mujeres posmenopáusicas (rango de edad 55-92) con cardiopatía coronaria (CC) documentada o

~~Texto no aprobado por ISP, incluye en proyecto.~~

CONFIDENCIAL

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

múltiples factores de riesgo para CC. La mediana de exposición al fármaco en estudio fue de 5,1 años para ambos grupos de tratamiento [ver Estudios clínicos]. El tratamiento se interrumpió por una reacción adversa en el 25% de 5044 mujeres tratadas con EVISTA y en el 24% de 5057 mujeres tratadas con placebo. La incidencia anual de mortalidad por todas las causas fue similar entre los grupos tratados con raloxifeno (2,07%) y con placebo (2,25%).

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en las mujeres tratadas con EVISTA que en las mujeres tratadas con placebo incluyeron edema periférico (14,1% raloxifeno versus 11,7% placebo), calambres musculares/calambres en las piernas (12,1% raloxifeno versus 8,3% placebo), oleadas de calor (7,8% raloxifeno versus 4,7% placebo), tromboembolismo venoso (2,0% raloxifeno versus 1,4% placebo), y colcitis (3,3% raloxifeno versus 2,6% placebo) [ver Estudios clínicos].

Estudio controlado con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama invasivo (STAR) — Se determinó la seguridad de EVISTA 60 mg/día versus tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años en 19.747 mujeres posmenopáusicas (rango de edad 35-83 años) en un estudio doble, ciego, aleatorizado. Al 31 de diciembre de 2005, la mediana de seguimiento era de 4,3 años. El perfil de seguridad del raloxifeno fue similar al de los estudios de raloxifeno controlados con placebo [ver Estudios clínicos].

Experiencia post-comercialización

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas muy rara vez informadas desde la introducción en el mercado incluyen oclusión de la vena retiniana, accidente cerebrovascular, y muerte asociada con tromboembolismo venoso (TEV).

SOBREDOSIS

En un estudio de 8 semanas, 63 mujeres posmenopáusicas toleraron una dosis de 600 mg/día de clorhidrato (HCl) de raloxifeno en forma segura. No se informó sobredosis con raloxifeno en los estudios clínicos.

En los informes espontáneos post-comercialización, rara vez se informó sobredosis con raloxifeno (menos de 1 de cada 10.000 [$<0,01\%$] pacientes tratadas). La sobredosis máxima fue de aproximadamente 1,5 gramos. No se informaron muertes asociadas con una sobredosis con raloxifeno. Se informaron reacciones adversas en aproximadamente la mitad de las mujeres adultas que tomaron ≥ 180 mg de HCl de raloxifeno e incluyeron calambres en las piernas y mareos.

Dos niños de 18 meses de edad ingirieron 180 mg de HCl de raloxifeno cada uno. En estos dos niños, los síntomas informados incluyeron ataxia, mareos, vómitos, erupción, diarrea, temblor y enrojecimiento, así como también aumento de la fosfatasa alcalina.

No existe antídoto específico para el raloxifeno.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVISTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg

No se observaron muertes después de una sola dosis oral de 5000 mg/kg en ratas o ratones (810 veces la dosis humana en ratas y 405 veces la dosis humana en ratones sobre la base del área del superficie, mg/m²) o de 1000 mg/kg en monos (80 veces el AUC en humanos).

PRESENTACIONES

Envases por 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO, no mayor a 25°C, al abrigo de la luz y el calor excesivo. No congelar.

Elaborado por Eli Lilly do Brasil. San Pablo, Brasil, © Marca registrada

~~Texto no aprobado por ISP, incluido en proyecto~~

CONFIDENCIAL

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 19 de 19

