

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Raloxifen Arena 60 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 60 mg clorhidrat de raloxifen, echivalent cu 56 mg raloxifen bază liberă.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate albe, eliptice, dimensiuni 12,6±0,1 mm, 6,6±0,1 mm și 3,5 ±0,2 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Raloxifen Arena este indicată în tratamentul și prevenirea osteoporozei la femeile în postmenopauză. S-a demonstrat reducerea semnificativă a incidenței fracturilor vertebrale, dar nu și a celor de șold.

La determinarea opțiunii pentru Raloxifen Arena sau pentru alte tratamente, inclusiv estrogeni, la fiecare femeie în postmenopauză trebuie să fie luate în considerare simptomele de menopauză, efectele asupra țesuturilor uterin și mamar și riscurile și beneficiile cardiovasculare (vezi pct. 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, administrat oral, ce poate fi luat în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor. Dată fiind natura procesului patologic, Raloxifen Arena este destinată utilizării pe termen lung.

În general, se recomandă suplimente de calciu și vitamină D la femeile cu aport alimentar scăzut.

### *Vârșnici*

La femeile vârstnice nu este necesară ajustarea dozei.

### *Insuficiența renală:*

Raloxifen Arena nu trebuie utilizată la pacientele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

La pacientele cu insuficiență renală ușoară și medie, Raloxifen Arena va fi utilizată cu precauție.

### *Insuficiența hepatică:*

Raloxifen Arena nu va fi utilizată la pacientele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Copii și adolescenți:*

Raloxifen Arena nu trebuie utilizată la copiii de orice vârstă.

Nu există nicio utilizare relevantă a Raloxifen Arena la copii și adolescenți.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamentul nu trebuie folosit la femeile de vârstă fertilă (vezi pct. 4.6).

Evenimente de tip tromboembolism venos (TEV) activ sau în antecedente, incluzând tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tromboză venoasă retiniană.

Disfuncții hepatice, incluzând colestaza.

Disfuncții renale severe.

Hemoragiile uterine de etiologie neprecizată.

Raloxifen Arena nu trebuie folosită la pacientele cu semne sau simptome de cancer endometrial, deoarece siguranța tratamentului la acest grup de pacienți nu a fost studiată adecvat.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Raloxifenul se asociază cu un risc crescut de evenimente tromboembolice venoase, care este similar riscului raportat asociat cu tratamentele actuale de substituție hormonală. La pacientele cu risc pentru evenimente tromboembolice venoase de orice etiologie trebuie luat în considerare raportul risc-beneficiu. Raloxifen Arena trebuie întreruptă în eventualitatea unei boli sau condiții care impune o perioadă prelungită de imobilizare. Întreruperea tratamentului trebuie să aibă loc cât mai curând posibil în cazul unei boli, sau cu 3 zile înainte de începerea imobilizării. Tratamentul nu trebuie reinstuit înainte de rezolvarea condiției respective și înainte de mobilizarea completă a pacientei.

Într-un studiu la femei în postmenopauză cu boală coronariană cunoscută sau cu risc crescut de evenimente coronariene, față de placebo, raloxifenul nu a afectat incidența infarctului miocardic, a sindromului coronarian acut ce necesită spitalizare, a mortalității generale, incluzând mortalitatea generală de cauză cardiovasculară sau accident vascular cerebral.

Totuși, în rândul femeilor tratate cu raloxifen, a existat o creștere a mortalității datorită accidentelor vasculare cerebrale. Incidența mortalității prin accident vascular cerebral a fost de 2,2 la 1000 femei pe an pentru raloxifen față de 1,5 la 1000 femei pe an pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Această observație trebuie avută în vedere atunci când se prescrie raloxifen femeilor în postmenopauză ce au antecedente de accident vascular cerebral sau alți factori semnificativi de risc de accident vascular cerebral, ca de exemplu accident ischemic tranzitor sau fibrilație atrială.

Nu există dovezi de proliferare endometrială. Orice sângerare uterină în cursul tratamentului cu Raloxifen Arena este neașteptată și trebuie investigată complet de către un specialist. Cele două diagnostice care se asociază cel mai frecvent cu hemoragia uterină în cursul tratamentului cu raloxifen au fost atrofia endometrială și polipii endometriali benigni.

La femeile în postmenopauză care au primit tratament cu raloxifen timp de 4 ani, s-au raportat polipi endometriali benigni la 0,9% din pacienți, în comparație cu 0,3% la femeile care au primit placebo.

Raloxifenul este metabolizat în principal în ficat. Dozele unice de raloxifen la pacienți cu ciroză și insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) au produs concentrații plasmatice de raloxifen care au fost de aproximativ 2,5 ori mai mari decât cele de la grupul de control. Creșterea s-a corelat cu

concentrațiile plasmatice ale bilirubinei totale. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea Raloxifen Arena la pacienți cu insuficiență hepatică. Dacă se observă valori mari în timpul tratamentului, vor trebui atent monitorizate bilirubina serică totală, gama-glutamil transferaza, fosfataza alcalină, ALAT și ASAT.

Date clinice limitate sugerează că, la pacienții cu istoric de hipertrigliceridemie indusă de estrogenii orali (>5,6 mmol/l), raloxifenul se poate asocia cu o creștere marcată a trigliceridelor plasmatice. La pacienții cu istoric medical de acest tip trebuie să se monitorizeze trigliceridele plasmatice pe parcursul tratamentului cu raloxifen.

Siguranța Raloxifen Arena la pacienții cu cancer mamar nu a fost studiată adecvat. Nu sunt disponibile date asupra utilizării concomitente a Raloxifen Arena și a agenților folosiți în tratamentul cancerului mamar incipient sau avansat. În consecință, Raloxifen Arena nu trebuie folosită pentru tratamentul și prevenirea osteoporozei decât după ce tratamentul cancerului mamar, inclusiv terapia adjuvantă, s-au încheiat.

Deoarece informațiile referitoare la siguranța administrării sistemice concomitente a raloxifenului și estrogenilor sunt limitate, această asociere nu este recomandată.

Raloxifen Arena nu este eficient în diminuarea vasodilatației (bufeurilor) sau a altor simptome ale menopauzei asociate cu deficitul de estrogeni.

Raloxifen Arena conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbția glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă a antiacidelor care conțin carbonat de calciu și hidroxid de aluminiu sau de magneziu, nu afectează expunerea sistemică la raloxifen.

Administrarea concomitentă a raloxifenului și warfarinei nu modifică farmacocinetica niciunui dintre compuși. Totuși, s-au observat scăderi modeste ale timpului de protrombină, iar dacă raloxifenul este administrat concomitent cu warfarina sau cu alți derivați cumarinici, timpul de protrombină trebuie monitorizat. Efectele asupra timpului de protrombină pot să se instaleze în decurs de câteva săptămâni dacă tratamentul cu Raloxifen Arena este instituit la pacienți care se găsesc deja sub tratament anticoagulant cumarinic.

Raloxifenul nu are efect asupra farmacocineticii metilprednisolonului administrat în doză unică.

Raloxifenul nu afectează ASC la starea de echilibru a digoxinei.  $C_{max}$  a digoxinei crește cu mai puțin de 5%.

Influența medicației asociate asupra concentrațiilor plasmatice ale raloxifenului a fost evaluată în studiile de prevenire și tratament. Produsele medicamentoase frecvent administrate concomitent au fost: paracetamol, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (cum ar fi acidul acetilsalicilic, ibuprofenul și naproxenul), antibiotice orale, antagoniști H<sub>1</sub>, antagoniști H<sub>2</sub> și benzodiazepine. Nu au fost identificate efecte relevante clinic ale administrării concomitente ale acestor agenți asupra concentrațiilor plasmatice ale raloxifenului.

În programul de studii clinice a fost permisă utilizarea concomitentă a preparatelor estrogenice vaginale, dacă au fost necesare pentru tratamentul simptomelor de atrofie vaginală. În comparație cu placebo, la pacienții tratați cu Raloxifen Arena nu s-a constatat utilizare crescută. *In vitro*, raloxifenul nu a interacționat cu legarea warfarinei, fenitoinii sau tamoxifenului de proteinele plasmatice.

Raloxifenul nu trebuie administrat concomitent cu colestiramina (sau cu alte rășini schimbătoare de anioni), care reduc semnificativ absorbția și circuitul entero-hepatic al raloxifenului.

Concentrațiile maxime ale raloxifenului se reduc la administrarea concomitentă cu ampicilină. Totuși,

întrucât gradul de absorbție și rata de eliminare ale raloxifenului nu sunt afectate, raloxifenul poate fi administrat concomitent cu ampicilina.

Raloxifenul crește modest concentrațiile globulinelor care leagă hormoni, inclusiv ale globulinelor care leagă steroizii sexuali (SHBG), ale globulinei care leagă tiroxina (TBG) și ale globulinei care leagă glucocorticoizii (CBG), cu creșteri corespunzătoare ale concentrațiilor totale ale hormonilor. Aceste creșteri nu afectează concentrațiile hormonilor liberi.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Raloxifen Arena se utilizează numai la femeile în postmenopauză.

Raloxifen Arena nu trebuie administrată femeilor aflate în perioadă fertilă. Dacă este administrat la femeia gravidă, raloxifenul poate afecta fătul. Dacă acest medicament este administrat din greșeală în cursul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în cursul administrării, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt (vezi pct. 5.3).

##### Alăptare

Nu se cunoaște dacă raloxifenul/metaboliții raloxifenului se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. În consecință, utilizarea clinică a raloxifenului nu poate fi recomandată la femeile care alăptează. Raloxifen Arena poate să afecteze dezvoltarea sugarului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Raloxifenul nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### *a. Rezumatul profilului de siguranță*

Cele mai importante reacții adverse din punct de vedere clinic raportate la femeile aflate în postmenopauză tratate cu raloxifen au fost evenimentele tromboembolice venoase (vezi pct. 4.4), care au apărut la mai puțin de 1% dintre pacientele tratate.

##### *b. Listă tabelară a reacțiilor adverse*

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse și frecvențele observate în studiile privind prevenirea și tratamentul, în care au fost implicate peste 13000 de femei aflate în postmenopauză, precum și reacțiile adverse provenite din raportările de după punerea pe piață. Durata tratamentului în aceste studii s-a întins de la 6 la 60 de luni. Majoritatea reacțiilor adverse nu au necesitat, de obicei, încetarea tratamentului.

Frecvențele pentru raportările de după punerea pe piață au fost calculate din studiile clinice controlate cu placebo (cuprinzând un total de 15234 de paciente, 7601 paciente tratate cu raloxifen 60 mg și 7633 paciente la care s-a administrat placebo) efectuate la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză sau cu boală coronariană (BC) sau risc crescut pentru BC, fără comparație cu frecvențele evenimentelor adverse observate în grupurile la care s-a administrat placebo.

În cadrul populației din studiile clinice pentru prevenirea osteoporozei, întreruperea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 10,7% din 581 paciente tratate cu raloxifen și la 11,1% din 584 paciente la care s-a administrat placebo. În cadrul populației din studiile clinice pentru tratamentul osteoporozei, întreruperea tratamentului din cauza oricărui eveniment advers a apărut la 12,8% din 2557 paciente tratate cu raloxifen și la 11,1% din 2576 paciente cărora li s-a administrat placebo.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000).

**Tulburări hematologice și limfatice**

*Mai puțin frecvente:* Trombocitopenie <sup>a</sup>

**Tulburări ale sistemului nervos**

*Frecvente:* Cefalee, inclusiv migrenă <sup>a</sup>

*Mai puțin frecvente:* Accidente vasculare cerebrale letale

**Tulburări vasculare**

*Foarte frecvente:* Vasodilatație (bufeuri)

*Mai puțin frecvente:* Evenimente tromboembolice venoase, incluzând tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, tromboză venoasă retiniană, tromboflebită venoasă superficială, reacții tromboembolice arteriale <sup>a</sup>

**Tulburări gastrointestinale**

*Foarte frecvente:* Simptome gastrointestinale <sup>a</sup> cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, dispepsie

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

*Frecvente:* Erupții cutanate tranzitorii <sup>a</sup>

**Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

*Frecvente:* Crampe la nivelul membrelor inferioare

**Tulburări ale aparatului genital și ale sânului**

*Frecvente:* Simptome mamare de intensitate ușoară <sup>a</sup> cum sunt durere, creștere în dimensiuni și sensibilitate

**Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

*Foarte frecvente:* Sindrom gripal

*Frecvente:* Edeme periferice

**Investigații diagnostice**

*Foarte frecvente:* creștere a tensiunii arteriale <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Termen(i) inclus(și) pe baza experienței de după punerea pe piață.

*c. Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În comparație cu pacientele cărora li s-a administrat placebo, apariția vasodilatației (bufeurilor) a fost crescută în proporție mică la pacientele tratate cu raloxifen (studiile clinice pentru prevenirea osteoporozei, 2 până la 8 ani postmenopauză, 24,3% raloxifen și 18,2% placebo; studiile clinice pentru tratamentul osteoporozei, vârsta medie 66 ani, 10,6% pentru raloxifen și 7,1% placebo).

Această reacție adversă a apărut cel mai frecvent în primele 6 luni de tratament și rar *de novo* după acest interval.

Într-un studiu ce a inclus 10101 femei aflate în postmenopauză cu boală coronariană documentată sau cu risc crescut de evenimente coronariene (RUTH), incidența vasodilatației (bufeuri) a fost de 7,8% în grupul de paciente tratate cu raloxifen și de 4,7% în grupul la care s-a administrat placebo.

În cadrul tuturor studiilor clinice cu raloxifen în tratamentul osteoporozei, controlate placebo, evenimentele tromboembolice venoase, inclusiv tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară și tromboza venoasă retiniană, au apărut cu o frecvență de aproximativ 0,8% sau 3,22 cazuri pe 1000 pacienți-ani. La pacientele tratate cu raloxifen s-a observat un risc relativ de 1,60 (ÎI 0,95; 2,71), în comparație cu placebo. Riscul de eveniment tromboembolic a fost cel mai mare în primele patru luni de tratament. Tromboflebita venoasă superficială a apărut cu o frecvență mai mică de 1%.

În studiul RUTH, evenimentele tromboembolice venoase au apărut cu o frecvență de aproximativ 2,0% sau 3,88 cazuri la 1000 pacienți-ani în grupul tratat cu raloxifen și de 1,4% sau 2,70 cazuri la 1000 pacienți-ani în grupul la care s-a administrat placebo. Raportul de risc pentru toate evenimentele TEV în studiul RUTH a

fost RR = 1,44 (1,06 - 1,95). Tromboflebita venoasă superficială a apărut cu o frecvență de 1% în grupul tratat cu raloxifen și 0,6% în grupul la care s-a administrat placebo.

În studiul RUTH, raloxifenul nu a influențat incidența accidentului vascular cerebral în comparație cu placebo. Totuși, în grupul femeilor tratate cu raloxifen, a existat o creștere a mortalității din cauza accidentelor vasculare cerebrale. Incidența mortalității prin accident vascular cerebral a fost de 2,2 la 1000 femei pe an pentru raloxifen, față de 1,5 la 1000 femei pe an pentru placebo (vezi pct. 4.4). În timpul urmării cu o medie de 5,6 ani, 59 (1,2%) dintre femeile tratate cu raloxifen au murit din cauza unui accident vascular cerebral, în comparație cu 39 (0,8%) dintre femeile tratate cu placebo.

O altă reacție adversă observată a fost apariția crampelor la nivelul membrelor inferioare (5,5% pentru raloxifen, 1,9% pentru placebo în populația din studiile de prevenire și de 9,2% pentru raloxifen, 6,0% pentru placebo în populația tratată).

În studiul RUTH, crampele la nivelul membrelor inferioare au fost observate la 12,1% dintre pacientele tratate cu raloxifen și la 8,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo.

Sindromul gripal a fost raportat de 16,2% dintre pacientele tratate cu raloxifen și de 14,0% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo.

A fost constată și o altă modificare, care nu a fost semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ), dar care a prezentat o tendință semnificativă de dependență de doză. Ea a fost reprezentată de edemele periferice, care au apărut la populația din studiile de prevenire cu frecvența de 3,1% pentru raloxifen și de 1,9% pentru placebo, iar în populația studiilor de tratament cu frecvența de 7,1% pentru raloxifen și de 6,1% pentru placebo.

În studiul RUTH, edemele periferice au apărut la 14,1% dintre pacientele tratate cu raloxifen și la 11,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, ceea ce a fost semnificativ statistic.

În studiile clinice controlate cu placebo privind tratamentul cu raloxifen al osteoporozei, în cursul tratamentului cu raloxifen s-a raportat scăderea ușoară (6-10%) a numărului de trombocite.

Au fost raportate cazuri rare de creșteri moderate ale valorilor serice ale ASAT și/sau ALAT, în care nu s-a putut exclude o relație cauzală cu administrarea de raloxifen. La pacientele la care s-a administrat placebo a fost consemnată o frecvență similară a acestor creșteri.

Într-un studiu (RUTH) efectuat la femei aflate în postmenopauză, cu boală coronariană documentată sau cu risc crescut de evenimente coronariene, a apărut suplimentar o reacție adversă de litiază biliară la 3,3% dintre pacientele tratate cu raloxifen și la 2,6% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo. Frecvența colecistectomiilor în grupul tratat cu raloxifen (2,3%) nu a fost semnificativ statistic diferită de cea a grupului placebo (2,0%).

Raloxifenul ( $n = 317$ ) a fost comparat cu tratamentul hormonal de substituție (THS) continuu combinat ( $n = 110$ ) sau ciclic ( $n = 205$ ) în câteva studii clinice. Incidența simptomelor mamare și a hemoragiilor uterine la femeile tratate cu raloxifen a fost semnificativ mai mică decât la femeile tratate cu oricare din formele de THS.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### 4.9 Supradozaj

În unele studii clinice, au fost administrate doze zilnice de până la 600 mg, timp de 8 săptămâni și de 120 mg timp de 3 ani, care au fost bine tolerate.

La adulți, simptome de tip crampe la nivelul membrelor inferioare sau amețeli au fost raportate la pacienți care au utilizat mai mult de 120 mg într-o singură administrare.

În caz de supradozaj accidental produs la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, doza maximă raportată a fost de 180 mg. La copii, simptomele supradozajului accidental au inclus ataxie, amețeli, vărsături, erupție cutanată tranzitorie, diaree, tremor, bufeuri și creșteri ale fosfatazei alcaline.

Cea mai mare doză utilizată a fost de aproximativ 1,5 grame. Nu au fost raportate decese asociate supradozajului.

Nu există un antidot specific al clorhidratului de raloxifen.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Modulator Selectiv al Receptorilor Estrogenici (MSRE), codul ATC: G03XC01

#### Mecanism de acțiune și efect farmacodinamic

Ca modulator selectiv al receptorului de estrogen (MSRE), raloxifenul are activități selective agoniste sau antagoniste asupra țesuturilor responsive la estrogeni. El acționează ca agonist la nivelul țesutului osos și are efect parțial asupra metabolismului colesterolului (scădere a colesterolului total și LDL), dar nu are efect la nivelul hipotalamusului sau țesuturilor uterine sau mamare.

Ca și acțiunile estrogenilor, acțiunile biologice ale raloxifenului sunt mediate de legarea cu înaltă afinitate de receptorii estrogenici și de reglarea expresiei genice. Această legare determină expresia diferențiată a unor multiple gene reglate de estrogeni, în diferite țesuturi. Datele recente sugerează că receptorul estrogenic poate să regleze expresia genelor pe cel puțin două căi distincte, care au specificitate de ligand, țesut și/sau genă.

#### *a) Efecte osoase*

Scăderea disponibilității estrogenilor care apare la menopauză duce la creșteri marcate ale resorbției osoase, pierderi osoase și risc de fractură. Pierderea de substanță osoasă este deosebit de rapidă în primii 10 ani după menopauză, când creșterea compensatorie a formării de os este inadecvată și nu poate compensa pierderile resorbitive. Alți factori de risc care pot să ducă la apariția osteoporozei includ menopauza precoce, osteopenia (cel puțin 1 DS sub masa osoasă maximă), constituția somatică gracilă, originea etnică caucaziană sau asiatică, istoricul familial de osteoporoză. Terapiile de substituție inhibă în general resorbția osoasă excesivă. La femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză, raloxifenul scade incidența fracturilor vertebrale, păstrează masa osoasă și crește densitatea minerală osoasă (DMO).

Pe baza acestor factori de risc, prevenirea osteoporozei prin administrarea de raloxifen este indicată la femeile care se află în primii zece ani de la instalarea menopauzei, cu DMO la nivelul coloanei vertebrale între 1,0 și 2,5 DS sub valoarea medie a populației tinere normale, ținând seama de riscul lor ridicat de fracturi osteoporotice pe parcursul vieții. De asemenea, raloxifenul este indicat în tratamentul osteoporozei sau osteoporozei diagnosticate la femeile cu DMO la nivelul coloanei vertebrale cu 2,5 DS sub valoarea medie a populației tinere normale și/sau cu fracturi vertebrale, indiferent de DMO.

- i) Incidența fracturilor - într-un studiu efectuat la 7705 femei aflate în postmenopauză, cu vârsta medie de 66 de ani și cu osteoporoză sau cu osteoporoză și o fractură existentă, tratamentul cu raloxifen timp de 3 ani a scăzut incidența fracturilor vertebrale cu 47% (RR 0,53, ÎI 0,35, 0,79;  $p < 0,001$ ) și, respectiv, cu 31% (RR 0,69, ÎI 0,56, 0,86;  $p < 0,001$ ). Pentru a preveni una sau mai multe fracturi vertebrale, patruzeci și cinci de femei cu osteoporoză sau 15 femei cu osteoporoză și o fractură existentă ar fi necesar să fie tratate cu raloxifen timp de 3 ani. Tratamentul cu raloxifen timp de 4 ani a scăzut frecvența fracturilor vertebrale cu 46% (RR 0,54, ÎI 0,38, 0,75) și, respectiv, cu 32% (RR 0,68, ÎI 0,56, 0,83) la pacientele cu osteoporoză sau cu osteoporoză cu o fractură vertebrală existentă. Exclusiv în cel de-al 4-lea an, raloxifenul a scăzut riscul de o nouă fractură vertebrală cu 39% (RR 0,61, ÎI 0,43, 0,88). Din al 4-lea până în cel de-al 8-lea an, pacientelor li s-a permis utilizarea

concomitentă de bifosfonați, calcitonină și fluoruri și toate pacientele din acest studiu au utilizat suplimente de calciu și vitamină D.

În studiul RUTH, drept criteriu secundar final de evaluare, s-a luat în considerare numărul total de fracturi clinice. Raloxifenul a scăzut incidența fracturilor clinice la nivel vertebral cu 35% față de placebo (RR 0,65, IÎ 0,47-0,89). Este posibil ca aceste rezultate să fi fost influențate de diferențele inițiale ale DMO și de fracturile vertebrale. Nu a existat nicio diferență între grupurile tratate, în cazul incidenței fracturilor non-vertebrale. Pe întreaga durată a studiului a fost permisă utilizarea concomitentă a altor medicații cu acțiune la nivelul ososului.

- ii) Densitatea minerală osoasă (DMO): eficacitatea raloxifenului administrat o dată pe zi la femeile aflate în postmenopauză, în vârstă de până la 60 de ani, cu sau fără histerectomie, a fost stabilită pe parcursul unei perioade de tratament de doi ani. Femeile erau în postmenopauză de 2 până la 8 ani. Trei studii au inclus 1764 femei aflate în postmenopauză care au fost tratate cu raloxifen și calciu sau li s-a administrat placebo și calciu. Într-unul din aceste studii femeilor incluse li se efectuase anterior o histerectomie. Raloxifenul a determinat creșteri semnificative ale densității osoase la nivelul șoldului și coloanei vertebrale, precum și ale masei minerale totale a corpului, în comparație cu placebo. Această creștere a fost, în general, o creștere cu 2% a DMO în comparație cu placebo. O creștere similară a DMO s-a constatat la populația tratată cu raloxifen timp de până la 7 ani. În studiile de profilaxie, procentul de paciente care au avut creștere sau scădere a DMO în cursul terapiei cu raloxifen a fost: pentru coloană 37% scădere și 63% creștere; iar pentru șold total 29% scădere și 71% creștere.
- iii) Cinetica calciului - raloxifenul și estrogenii influențează în mod similar remodelarea osoasă și metabolismul calciului. Raloxifenul s-a asociat cu resorbția scăzută a osului și cu o deplasare medie pozitivă în balanța de calciu de 60 mg pe zi, datorată în primul rând scăderii pierderilor urinare de calciu.
- iv) Histomorfometrie (calitatea osoasă) - într-un studiu care a comparat raloxifenul cu estrogenii, biopsia osoasă prelevată de la pacientele tratate cu oricare din cele două medicamente a fost normală din punct de vedere histologic, fără semne de defecte de mineralizare, os întretesut sau fibroză medulară. Raloxifenul scade resorbția osoasă; acest efect asupra oaselor se manifestă prin scăderi ale concentrațiilor plasmatice și urinare ale markerilor turnover-ului osos, scăderea resorbției osoase bazate pe studiile cineticii calciului marcat radioactiv, creșteri ale DMO și scăderi ale frecvenței fracturilor.

#### *b) Efecte asupra metabolismului lipidic și riscului cardiovascular*

Studiile clinice au arătat că o doză de 60 mg pe zi de raloxifenul a scăzut semnificativ colesterolul total (3% până la 6%) și LDL-colesterolul (4% până la 10%). Femeile cu cele mai mari concentrații inițiale de colesterol au avut cele mai mari scăderi. Concentrațiile HDL-colesterolului și ale trigliceridelor nu s-au modificat semnificativ. După 3 ani de tratament, raloxifenul a scăzut fibrinogenul (6,71%). În studiul de tratament al osteoporozei, semnificativ mai puține paciente tratate cu raloxifen au necesitat inițierea unui tratament hipoliemiant, în comparație cu placebo.

Tratamentul cu raloxifen timp de 4 ani nu a afectat semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare la pacientele înrolate în studiul tratamentului osteoporozei. Similar, în studiul RUTH, raloxifenul nu a influențat incidențele infarctului miocardic, sindromului coronarian acut care necesită spitalizare, accidentului vascular cerebral, inclusiv a mortalității generale de origine cardiovasculară, față de placebo (vezi pct. 4.4 pentru creșterea riscului de accident vascular cerebral fatal).

Riscul relativ al evenimentelor tromboembolice venoase observate în cursul tratamentului cu raloxifen a fost 1,60 (IÎ 0,95, 2,71) în comparație cu placebo și 1,0 (IÎ 0,3, 6,2) în comparație cu estrogenii sau cu tratamentul hormonal de substituție. Riscul unui eveniment tromboembolic a fost mai mare în primele patru luni de tratament.

#### *c) Efectele asupra endometrului și planșeului pelvin*

În studiile clinice, raloxifenul nu a stimulat endometrul uterin la femeile aflate în postmenopauză. În comparație cu placebo, raloxifenul nu s-a asociat cu mici sângerări, hemoragii vaginale sau hiperplazie endometrială. Au fost evaluate aproape 3000 de examinări ecografice transvaginale (TVU) de la 831 de



femei din toate grupurile de dozaj. Femeile tratate cu raloxifen au avut constant o grosime a endometrului care nu a putut fi distinsă de cea din grupul la care s-a administrat placebo. După 3 ani de tratament, la 1,9% din 211 femei tratate cu raloxifen 60 mg pe zi s-a observat prin ecografie transvaginală o creștere cu cel puțin 5 mm a grosimii endometrului, în comparație cu aceeași creștere la 1,8% din cele 219 femei la care s-a administrat placebo. Nu au fost diferențe între grupurile de tratament cu raloxifen și administrare de placebo în privința incidenței sângerărilor uterine raportate.

Biopsiile endometriale recoltate după șase luni de tratament cu raloxifen 60 mg pe zi au evidențiat endometru neproliferativ la toate pacientele. Suplimentar, într-un studiu cu o doză de de 2,5 ori mai mare decât doza zilnică recomandată de raloxifen, nu au existat dovezi de proliferare endometrială și nu au existat creșteri ale volumului uterin.

În studiul de tratament al osteoporozei, grosimea endometrului a fost evaluată anual la un subset din populația studiului (1644 paciente), timp de 4 ani. Dimensiunile grosimii endometrului la femeile tratate cu raloxifen nu au diferit de nivelul inițial după 4 ani de tratament. Nu au existat diferențe între femeile tratate cu raloxifen și cele la care s-a administrat placebo în privința frecvenței sângerărilor vaginale (mici sângerări) sau scurgerilor vaginale. Mai puține femei tratate cu raloxifen decât cele la care s-a administrat placebo au necesitat intervenție chirurgicală pentru prolaps uterin. Informațiile cu privire la siguranța administrării pe parcursul a 3 ani de tratament cu raloxifen sugerează că raloxifenul nu crește relaxarea planșeului pelvin sau intervențiile chirurgicale la nivelul planșeului pelvin.

După 4 ani, raloxifenul nu a crescut riscul de neoplasm endometrial sau ovarian. La femeile aflate în postmenopauză tratate cu raloxifen timp de 4 ani, polipii endometriali benigni au fost raportați la 0,9% din cazuri, față de 0,3% la femeile la care s-a administrat placebo.

#### *d) Efectele asupra țesutului mamar*

Raloxifenul nu stimulează țesutul mamar. În cadrul tuturor studiilor placebo - controlate, raloxifenul nu a putut fi deosebit de placebo în privința frecvenței și severității simptomelor mamare (absența edemului, sensibilizării dureroase și a durerii mamare).

În cursul celor 4 ani ai studiului clinic de tratament al osteoporozei (implicând 7705 paciente), în comparație cu placebo, tratamentul cu raloxifen a scăzut riscul total de neoplasm mamar cu 62% (RR 0,38; ÎI 0,21, 0,69), riscul de neoplasm mamar invaziv cu 71% (RR 0,29, ÎI 0,13, 0,58) și riscul de cancer mamar invaziv pozitiv pentru receptorul de estrogen (RE) cu 79% (RR 0,21, ÎI 0,07, 0,50). Raloxifenul nu a avut efect asupra neoplasmelor mamare cu RE negativ. Aceste observații susțin concluzia că raloxifenul nu are activitate agonistă estrogenică intrinsecă la nivelul țesutului mamar.

#### *e) Efectele asupra funcției cognitive*

Nu au fost constatate reacții adverse asupra funcției cognitive.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

Raloxifenul este absorbit rapid după administrare orală. Se absoarbe aproximativ 60% dintr-o doză orală. Glucuronoconjugarea presistemică este extensivă. Biodisponibilitatea absolută a raloxifenului este 2%. Timpul de atingere a concentrației și biodisponibilității plasmatice maxime este în funcție de metabolizarea sistemică și de ciclul entero-hepatic al raloxifenului și al metaboliților săi glucuronoconjugați.

### **Distribuție**

Raloxifenul este distribuit extensiv în organism. Volumul de distribuție nu este dependent de doză. Raloxifenul este legat de proteinele plasmatice în proporție mare (98-99%).

## Metabolizare

Raloxifenul prezintă o metabolizare extensivă în glucuronoconjuzați la primul pasaj hepatic: raloxifen-4'-glucuronoconjugat, raloxifen-6-glucuroconjugat și raloxifen-6, 4'- diglucuronoconjugat. Nu au fost detectați alți metaboliți. Raloxifenul nemodificat reprezintă mai puțin de 1% din concentrațiile plasmatice combinate ale raloxifenului și metaboliților glucuronoconjuzați. Concentrațiile plasmatice ale raloxifenului sunt menținute prin reciclare enterohepatică, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică de 27,7 ore.

Rezultatele obținute prin administrarea de doze orale unice de raloxifen anticipează farmacocinetica administrării de doze repetate. Creșterea dozelor de raloxifen determină o creștere mai puțin decât proporțională a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC).

## Eliminare

Cea mai mare parte a unei doze de raloxifen și a metaboliților glucuronoconjuzați se excretă în decurs de 5 zile și se regăsește în primul rând în materiile fecale, mai puțin de 6% excretându-se în urină.

## Populații speciale

Insuficiența renală - mai puțin de 6% din doza totală se elimină prin urină. Într-un studiu de farmacocinetică populațională, scăderea cu 47% a clearance-ului creatininei ajustat pentru masa non-lipidică a corpului a dus la scăderea cu 17% a clearance-ului raloxifenului și la scăderea cu 15% a clearance-ului metaboliților glucuronoconjuzați ai raloxifenului.

Insuficiența hepatică - farmacocinetica unei doze unice de raloxifen administrate la pacienți cu ciroză și insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) a fost comparată cu cea observată la persoane sănătoase. Concentrațiile plasmatice ale raloxifenului au fost de aproximativ 2,5 ori mai mari decât la lotul de control și s-au corelat cu concentrațiile plasmatice ale bilirubinei.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șobolan, cu durata de 2 ani, la femelele tratate cu doză mare (279 mg/kg și zi), s-a observat o creștere a tumorilor ovariene cu origine în celulele granuloase/tecale. Expunerea sistemică (ASC) la raloxifen în acest grup a fost de aproximativ 400 de ori mai mare decât cea de la femeile aflate în postmenopauză la care se administrează doza de 60 mg. Într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoarece, cu durata de 21 de luni, a existat o incidență crescută a tumorilor testiculare cu celule interstițiale și a adenoamelor și adenocarcinoamelor prostatice la masculii cărora li s-au administrat doze de 41 mg/kg sau 210 mg/kg și a leiomioblastoamelor la masculii cărora li s-au administrat doze de 210 mg/kg. La șoarecii femele, incidența crescută a tumorilor ovariene la animalele cărora li s-au administrat doze de 9 mg/kg până la 242 mg/kg (de 0,3 până la 32 ori ASC de la om) a inclus tumori benigne și maligne cu origine în celulele granuloase/tecale și tumori benigne de origine celulară epitelială. Femelele de rozătoare din aceste studii au fost tratate în cursul vieții reproductive, atunci când ovarele lor erau funcționale și foarte responsive la stimularea hormonală.

Spre deosebire de ovarele înalt responsive din acest model la rozătoare, ovarul uman după menopauză este relativ neresponsiv la stimularea hormonală reproductivă.

Raloxifenul nu a fost genotoxic în niciuna dintre bateriile extensive de sisteme de teste care au fost aplicate.

Efectele asupra funcției de reproducere și dezvoltării observate la animale sunt concordante cu profilul farmacologic cunoscut al raloxifenului. La doze de 0,1 mg/kg până la 10 mg/kg raloxifenul a perturbat ciclurile estrale ale femelelor de șobolan în cursul tratamentului, dar nu a întârziat acuplările fertile după terminarea tratamentului și numai marginal a scăzut numărul de pui per naștere, a crescut durata gestației și a modificat etapele de timp ale evenimentelor dezvoltării neonatale. Atunci când a fost administrat în perioada de preimplantare, raloxifenul a întârziat și perturbat implantarea embrionului, rezultând o gestație prelungită și scăderea numărului de pui per naștere, dar dezvoltarea puilor până la înțarcare nu a fost afectată. Studiile de teratogenitate s-au efectuat la iepure și șobolan. La iepure s-au constatat avorturi și o mică rată de defecte septale ventriculare (>0,1 mg/kg) și hidrocefalie (>10 mg/kg). La șobolan au survenit retardarea dezvoltării fetale, coaste ondulate și cavitație renală (>1 mg/kg).

Raloxifenul este un antiestrogenic potent în uterul de șobolan și a împiedicat creșterea tumorilor mamare dependente de estrogeni la șobolan și șoarece.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Amidonglicolat de sodiu  
Acid citric monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Fosfat de calciu dihidrat  
Poloxamer 407  
Stearat de magneziu

#### Film Opadry OY-LS-28908 (II alb):

Dioxid de titan (E 171)  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 blister din PVC-PE-PVDC/Al cu 14 comprimate filmate.  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate.  
Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ARENA GROUP S.A.  
Str Ștefan Mihăileanu, Nr. 31, Sector 2, București,  
cod 024022, România.

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8031/2015/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: August 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2015

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .