

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME do MEDICAMENTO

Evista 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de cloridrato de raloxifeno, equivalente a 56 mg de raloxifeno base livre.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém lactose (149,40 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos brancos com forma elíptica, impressos com o código “4165”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Evista está indicado no tratamento e prevenção da osteoporose nas mulheres pós-menopáusicas. Foi demonstrada uma redução significativa na incidência das fraturas vertebrais, mas não da anca.

No processo de decisão da escolha de Evista ou de outras terapêuticas, incluindo estrogénios, para uma mulher pós-menopáusicas, deve ter-se em consideração os sintomas da menopausa, os efeitos sobre os tecidos uterino e mamário e os riscos e benefícios cardiovasculares (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido por dia, por via oral, o qual pode ser ingerido em qualquer altura do dia, independentemente das refeições. Devido à natureza do processo desta doença, Evista destina-se a uma utilização prolongada.

Aconselham-se habitualmente suplementos de cálcio e de vitamina D a mulheres com carências alimentares.

Idosos:

Não é necessário qualquer ajuste de dose no caso de doentes idosos.

Disfunção renal:

Evista não deve ser utilizado em doentes com disfunção renal grave (ver secção 4.3). Evista deve ser utilizado com precaução em doentes com disfunção renal ligeira e moderada.

Disfunção hepática:

Evista não deve ser utilizado em doentes com disfunção hepática (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica:

Evista não deve ser utilizado em crianças de qualquer idade. Não existe utilização relevante de Evista na população pediátrica.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Não deve ser utilizado em mulheres que possam ficar grávidas (ver secção 4.6).

História ativa ou passada de fenómenos tromboembólicos venosos (VTE), incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia central da retina.

Disfunção hepática incluindo colestase.

Disfunção renal grave.

Hemorragia uterina inexplicada.

Evista não deve ser utilizado em doentes com sinais ou sintomas de cancro do endométrio uma vez que a segurança neste grupo de doentes não foi estudada adequadamente.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O raloxifeno está associado a um risco aumentado de fenómenos tromboembólicos venosos que são similares ao risco notificado associado ao uso habitual da terapêutica hormonal de substituição. Deve ter-se em consideração o fator risco-benefício, em doentes em risco de fenómenos tromboembólicos venosos de qualquer etiologia. O tratamento com Evista deve ser interrompido na eventualidade de doença ou de uma condição que leve a um período prolongado de imobilização. A interrupção deve efetuar-se o mais rapidamente possível em caso de doença ou três dias antes da imobilização. O tratamento não deve ser recommençado até que a condição inicial tenha sido resolvida e o doente tenha a função locomotora completamente restabelecida.

Num estudo em mulheres pós-menopáusicas com doença cardíaca coronária documentada ou com risco aumentado de acontecimentos coronários, o raloxifeno comparativamente com placebo não afetou a incidência de enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda com hospitalização, mortalidade em geral, incluindo mortalidade cardiovascular geral ou acidente vascular cerebral. Contudo, verificou-se um aumento de mortes devidas a acidente vascular cerebral em mulheres a serem tratadas com raloxifeno. A incidência da mortalidade por acidente vascular cerebral foi de 2,2 por cada 1000 mulheres por ano no raloxifeno versus 1,5 por cada 1000 mulheres por ano no placebo (ver secção 4.8). Este dado deve ser considerado quando se prescrever raloxifeno a mulheres pós-menopáusicas com história de acidente vascular cerebral ou com outros fatores de risco de acidente vascular cerebral, tais como acidente isquémico transitório ou fibrilhação auricular.

Não existe evidência de proliferação do endométrio. Qualquer hemorragia uterina durante o tratamento com Evista é inesperada e deve ser completamente esclarecida por um especialista. Os dois diagnósticos mais frequentes associados à hemorragia uterina durante o tratamento com raloxifeno foram atrofia do endométrio e pólipos benignos no endométrio. Em mulheres pós-menopáusicas que receberam tratamento com raloxifeno durante 4 anos, foram notificados 0,9% de casos de pólipos benignos no endométrio em comparação com 0,3% em mulheres que receberam tratamento com placebo.

O raloxifeno é metabolizado principalmente no fígado. Doses únicas de raloxifeno administradas a doentes com cirrose e disfunção hepática ligeira (classe A de Child-Pugh) originaram concentrações plasmáticas de raloxifeno aproximadamente 2,5 vezes as observadas nos controlos. O aumento estava correlacionado com as concentrações de bilirrubina total. Assim, não se recomenda o uso de Evista em doentes com insuficiência hepática. Se durante o tratamento forem observados valores elevados de bilirrubina total sérica, gama glutamil transferase, fosfatase alcalina, ALT ou AST, estes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Alguns dados clínicos sugerem que, em doentes com história de hipertrigliceridémia induzida por estrogénios orais (>5,6 mmol/l), o raloxifeno pode estar associado com um acentuado aumento nos

triglicéridos no soro. Doentes com esta história clínica devem fazer a monitorização dos triglicéridos no soro quando tomam raloxifeno.

A segurança de Evista em doentes com cancro da mama não foi estudada adequadamente. Não existem dados disponíveis sobre o uso concomitante de Evista e agentes utilizados no tratamento do cancro da mama inicial ou avançado. Assim, Evista deve ser usado na prevenção e no tratamento da osteoporose, somente após o tratamento do cancro da mama, incluindo terapêutica adjuvante, ter terminado.

Dado que a informação de segurança sobre a coadministração de raloxifeno com estrogénios sistémicos é limitada, não se recomenda a sua utilização.

Evista não é eficaz na redução da vasodilatação (afrontamentos), ou outros sintomas da menopausa associados com a deficiência de estrogénios.

Evista contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A distribuição sistémica do raloxifeno não é afetada pela administração simultânea de carbonato de cálcio ou antiácidos que contenham hidróxido de alumínio e magnésio.

A administração concomitante de raloxifeno e varfarina não altera a farmacocinética de nenhum destes compostos. No entanto, observaram-se ligeiras diminuições no tempo da protrombina e se o raloxifeno for administrado concomitantemente com a varfarina ou outros derivados cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser monitorizado. Se o tratamento com Evista for iniciado em doentes já sujeitos a terapêutica anticoagulante com cumarina, podem observar-se alterações no tempo de protrombina durante várias semanas.

O raloxifeno não tem qualquer efeito na farmacocinética da metilprednisolona, administrada como dose única.

O raloxifeno não afeta a AUC no estado estacionário da digoxina. A C_{max} da digoxina aumenta menos de 5%.

A influência de medicação concomitante nas concentrações plasmáticas do raloxifeno foi avaliada nos estudos clínicos de prevenção e de tratamento da osteoporose. Medicamentos frequentemente coadministrados incluíram: paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (tais como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e naproxeno), antibióticos orais, antagonistas H_1 , antagonistas H_2 e benzodiazepinas. Não foram identificados efeitos clínicos relevantes da coadministração destes fármacos nas concentrações plasmáticas do raloxifeno.

No programa de estudos clínicos, quando necessário, foi permitida a utilização concomitante de preparações vaginais de estrogénios para tratar os sintomas da atrofia da vagina. Comparado com o placebo, não se verificou um aumento do uso destas preparações em doentes a serem tratadas com Evista.

In vitro, não se produziram interações de raloxifeno com a varfarina, fenitoína ou tamoxifeno.

O raloxifeno não deve ser coadministrado com a colestiramina (ou quaisquer outras resinas permutadoras de iões) porque este fármaco reduz significativamente a absorção e o ciclo entero-hepático do raloxifeno.

A administração concomitante de ampicilina reduz as concentrações máximas de raloxifeno. No entanto, dado que a extensão total da absorção e a taxa de eliminação do raloxifeno não são afetadas, o raloxifeno pode ser administrado concomitantemente com a ampicilina.

O raloxifeno aumenta ligeiramente as concentrações das globulinas transportadoras de hormonas, incluindo globulinas transportadoras de esteroides sexuais (SHBG), globulina transportadora de tiroxina (TBG) e globulina transportadora de corticosteroides (CBG), com os correspondentes aumentos nas concentrações totais destas hormonas. Estas alterações não afetam as concentrações das hormonas livres.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Evista só pode ser utilizado por mulheres pós-menopáusicas.

Evista não deve ser administrado a mulheres que possam ficar grávidas. O raloxifeno pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Se este medicamento for usado por engano, durante a gravidez, ou se a doente ficar grávida enquanto o estiver a tomar, esta deve ser informada dos riscos potenciais para o feto (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o raloxifeno/metabolitos do raloxifeno são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Por isso, não se pode recomendar o seu uso clínico em mulheres a amamentar. Evista pode afetar o desenvolvimento da criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Evista sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais importantes clinicamente, descritas em mulheres pós-menopáusicas tratadas com Evista, foram fenómenos tromboembólicos venosos (ver secção 4.4), que ocorreram em menos de 1% das doentes tratadas.

b. Resumo tabular de reações adversas

A tabela em baixo mostra as reações adversas e frequências observadas em estudos de tratamento e prevenção envolvendo mais de 13.000 mulheres pós-menopáusicas, juntamente com as reações adversas provenientes de notificações pós-comercialização. A duração do tratamento nestes estudos variou entre 6 e 60 meses. A maior parte das reações adversas normalmente não requereu interrupção do tratamento.

As frequências para notificações pós-comercialização foram calculadas a partir de ensaios clínicos controlados com placebo (compreendendo um total de 15.234 doentes, 7601 a tomar raloxifeno 60 mg e 7633 a tomar placebo) em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose ou doença coronária estabelecida ou com risco aumentado de doença coronária, sem comparação com as frequências de acontecimentos adversos nos grupos a serem tratados com placebo.

Na população de prevenção, a interrupção do tratamento como consequência de uma reação adversa, ocorreu em 10,7% das 581 doentes tratadas com Evista e em 11,1% das 584 doentes tratadas com placebo. Na população de tratamento, a interrupção do tratamento devida a algum acontecimento adverso ocorreu em 12,8% de 2.557 doentes tratadas com Evista e em 11,1% de 2.576 doentes tratadas com placebo.

Utilizou-se a seguinte convenção para classificação das reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$).

Doenças do sangue e do sistema linfático <i>Pouco frequentes:</i> Trombocitopenia ^a
Doenças do sistema nervoso <i>Frequentes:</i> Cefaleias, incluindo enxaqueca ^a <i>Pouco frequentes:</i> Acidentes vasculares cerebrais fatais
Vasculopatias <i>Muito frequentes:</i> Vasodilatação (afrontamentos) <i>Pouco frequente:</i> Fenómenos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da veia central da retina, tromboflebite venosa superficial, reações tromboembólicas arteriais ^a
Doenças gastrointestinais <i>Muito frequentes:</i> Sintomas gastrointestinais ^a tais como náuseas, vômitos, dor abdominal, dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos <i>Frequentes:</i> Erupção cutânea ^a
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos <i>Frequentes:</i> câibras nas pernas
Doenças dos órgãos genitais e da mama <i>Frequentes:</i> Sintomas ligeiros relacionados com a mama ^a , tais como dor, aumento de volume e sensibilidade
Perturbações gerais e alterações no local de administração <i>Muito frequentes:</i> Síndrome gripal <i>Frequentes:</i> Edema periférico.
Exames complementares de diagnóstico <i>Muito frequentes:</i> Aumento da tensão arterial ^a

^a Termo(s) incluídos com base na experiência pós-comercialização.

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Comparado com doentes tratadas com placebo, a ocorrência de vasodilatação (afrontamentos) aumentou ligeiramente em doentes tratadas com Evista (estudos clínicos para a prevenção da osteoporose, 2 a 8 anos pós-menopausa, 24,3% Evista e 18,2% placebo; estudos clínicos para o tratamento da osteoporose, idade média 66 anos, 10,6% Evista e 7,1% placebo). Esta reação adversa foi mais frequente nos primeiros 6 meses de tratamento e em raras ocasiões ocorreu pela primeira vez após esse período.

Num estudo em 10.101 mulheres pós-menopáusicas com doença coronária documentada ou com risco elevado de acontecimentos coronários (RUTH), a frequência de ocorrência de vasodilatação (afrontamentos) foi 7,8% nas doentes tratadas com raloxifeno e 4,7% nas doentes tratadas com placebo.

Durante todos os estudos clínicos de raloxifeno na osteoporose controlados com placebo, ocorreram fenómenos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia central da retina, com uma frequência aproximada de 0,8% ou 3,22 casos por 1.000 doentes-ano. Nas doentes tratadas com Evista observou-se um risco relativo de 1,60 (CI 0,95; 2,71) comparado com o placebo. O risco de ocorrer um fenómeno tromboembólico foi maior nos primeiros quatro meses de terapêutica. Ocorreu tromboflebite venosa superficial com uma frequência inferior a 1%.

No estudo RUTH, ocorreram acontecimentos tromboembólicos venosos com uma frequência de aproximadamente 2,0% ou 3,88 casos por 1000 doentes-ano no grupo raloxifeno e 1,4% ou 2,70 casos por 1000 doentes-ano no grupo placebo. A taxa de risco para todos os acontecimentos tromboembólicos venosos no estudo RUTH foi HR=1,44 (1,06 - 1,95). Ocorreu tromboflebite superficial venosa com uma frequência de 1% no grupo de raloxifeno e 0,6% no grupo de placebo.

No estudo RUTH, o raloxifeno não afetou a incidência de acidente vascular cerebral, quando comparado com o placebo. Contudo, verificou-se um aumento de mortes devidas a acidente vascular cerebral em mulheres a serem tratadas com raloxifeno. A incidência da mortalidade por acidente vascular cerebral foi de 2,2 por cada 1000 mulheres por ano no raloxifeno versus 1,5 por cada 1000 mulheres por ano no placebo (ver secção 4.4). Durante um período de seguimento médio de 5,6 anos, 59 (1,2%) mulheres tratadas com raloxifeno faleceram devido a um acidente vascular cerebral comparativamente com 39 (0,8%) mulheres tratadas com placebo.

Outra reação adversa observada foi câibras nas pernas (5,5% para o Evista e 1,9% para o placebo nos estudos de prevenção e 9,2% para o Evista e 6,0% para o placebo nos estudos de tratamento). No estudo RUTH, observaram-se câibras nas pernas em 12,1% das doentes tratadas com raloxifeno e em 8,3% das doentes tratadas com placebo.

Foi notificado síndrome gripal por 16,2% de doentes tratadas com Evista e por 14,0% de doentes tratadas com placebo.

Foi observada uma outra alteração, a qual não sendo estatisticamente significativa ($p>0,05$), mostrou uma tendência dependente da dose significativa. Esta alteração foi o edema periférico, o qual ocorreu na população de prevenção com uma incidência de 3,1% com Evista e 1,9% com placebo; e na população de tratamento ocorreu com uma incidência de 7,1% com Evista e 6,1% com placebo. No estudo RUTH, ocorreu edema periférico em 14,1% das doentes tratadas com raloxifeno e em 11,7% das doentes tratadas com placebo, o que foi estatisticamente significativo. Durante o tratamento com raloxifeno foi notificada uma diminuição ligeira na contagem de plaquetas (6-10%) nos estudos clínicos de raloxifeno na osteoporose controlados com placebo.

Foram notificados casos raros de aumentos moderados de AST e/ou ALT onde não pode ser excluída uma relação causal com o raloxifeno. Nas doentes tratadas com placebo verificou-se um aumento similar da frequência.

Num estudo (RUTH) em mulheres pós-menopáusicas com doença coronária documentada ou com risco elevado de acontecimentos coronários, ocorreu uma reação adversa adicional, colelitíase, em 3,3% das doentes tratadas com raloxifeno e 2,6% das doentes tratadas com placebo. As taxas de colecistectomia com raloxifeno (2,3%) não apresentavam uma diferença estatisticamente significativa da do placebo (2,0%).

Em alguns estudos clínicos, Evista (n=317) foi comparado com terapêutica hormonal de substituição combinada contínua (n=110) ou com terapêutica hormonal de substituição cíclica (n=205). A incidência dos sintomas na mama e de hemorragia uterina em mulheres tratadas com raloxifeno, foi significativamente mais baixa do que nas mulheres tratadas com qualquer uma das formas de terapêutica hormonal de substituição.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Peде-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nalguns estudos clínicos, foram administradas doses diárias de 600 mg durante 8 semanas e 120 mg durante três anos. Não foram notificados casos de sobredosagem com raloxifeno durante os estudos clínicos.

Em adultos, foram notificados sintomas de câibras nas pernas e tonturas em doentes que tomaram mais de 120 mg numa única ingestão.

Em casos de sobredosagem acidental em crianças com menos de 2 anos de idade, a dose máxima notificada foi 180 mg. Em crianças os sintomas notificados incluíam ataxia, tonturas, vômitos, erupção cutânea, diarreia, tremores e rubor, assim como aumento da fosfatase alcalina.

A sobredosagem mais elevada foi aproximadamente 1,5 gramas. Não foram notificadas mortes associadas a sobredosagem.

Não existe um antídoto específico para o cloridrato de raloxifeno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Modulador Seletivo do Recetor do Estrogénio (SERM). Código ATC: G03XC01.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Como modulador seletivo do recetor do estrogénio (SERM), o raloxifeno tem atividades seletivas agonistas ou antagonistas sobre os tecidos que respondem ao estrogénio. Atua como agonista no osso e parcialmente no metabolismo do colesterol (diminuição no colesterol total e colesterol LDL), mas não no hipotálamo ou nos tecidos mamários ou uterinos.

Tal como os estrogénios, os efeitos biológicos do raloxifeno estão mediados pela sua ligação de grande afinidade aos recetores do estrogénio e pela regulação da expressão do gene. Esta ligação provoca a expressão variável de múltiplos genes regulados por estrogénios em diferentes tecidos. Dados sugerem que o recetor do estrogénio pode regular a expressão do gene, pelo menos através de duas vias distintas, as quais são ligando-, tecido- e/ou gene-específicos.

a) Efeitos sobre o Esqueleto

A diminuição dos níveis de estrogénios que ocorre na menopausa, leva a um aumento significativo da reabsorção óssea, perda óssea e risco de fratura. A perda óssea é particularmente rápida nos primeiros 10 anos após a menopausa quando o aumento compensatório na formação óssea não é suficiente para restabelecer as perdas por reabsorção. Outros fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento de osteoporose incluem: menopausa precoce; osteopenia (pelo menos 1 desvio padrão abaixo do pico da massa óssea); constituição magra; origem étnica caucasiana ou asiática; e antecedentes familiares de osteoporose. Os tratamentos de substituição geralmente invertem a excessiva reabsorção do osso. Em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, Evista reduz a incidência de fraturas vertebrais, preserva a massa óssea e aumenta a densidade mineral óssea (BMD).

Com base nestes fatores de risco, a prevenção da osteoporose com Evista está indicada para as mulheres no período dos dez anos após a menopausa, com a BMD da coluna entre 1,0 e 2,5 desvios padrão inferior ao valor médio da população jovem, tomando em consideração o elevado período de risco para as fraturas osteoporóticas durante a sua vida. Da mesma maneira, Evista está indicado para o tratamento da osteoporose ou da osteoporose estabelecida em mulheres com BMD da coluna 2,5 desvios padrão inferior ao valor médio da população jovem e/ou com fraturas vertebrais, sem tomar em consideração a BMD.

i) Incidência de fraturas: Num estudo com 7.705 mulheres pós-menopáusicas com uma idade média de 66 anos e com osteoporose ou osteoporose com uma fratura existente, o tratamento com Evista durante três anos reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 47% (RR 0,53; CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$) e 31% (RR 0,69; CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$) respetivamente. Quarenta e cinco mulheres com osteoporose ou 15 mulheres com osteoporose com uma fratura existente necessitariam de ser tratadas com Evista durante três anos de maneira a prevenir uma ou mais fraturas vertebrais. O tratamento com Evista durante 4 anos reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 46% (RR 0,54, CI 0,38, 0,75) e 32% (RR 0,68, CI 0,56, 0,83) em doentes com osteoporose ou osteoporose com fratura existente, respetivamente. No 4º ano apenas, Evista reduziu o risco de novas fraturas vertebrais em 39% (RR 0,61, CI 0,43, 0,88). Não ficou demonstrado um efeito sobre as fraturas não vertebrais. Do 4º até ao 8º ano, foi permitido às doentes o uso concomitante de bifosfonatos, calcitonina e fluoretos e todas as doentes incluídas neste estudo, receberam suplementos de cálcio e de vitamina D.

No estudo RUTH as fraturas clínicas em geral foram avaliadas como objetivo secundário. Evista reduziu a incidência de fraturas clínicas vertebrais em cerca de 35% comparativamente com placebo (HR 0,65, CI 0,47 0,89). Estes resultados podem ter sido afetados pelas diferenças iniciais entre os grupos na BMD e nas fraturas vertebrais. Não se verificaram diferenças entre os grupos de tratamento no que se refere à incidência de novas fraturas não vertebrais. Ao longo de todo o estudo foi permitido o uso concomitante de outras medicações com ação no osso.

ii) Densidade Mineral Óssea (BMD): A eficácia do Evista, administrado uma vez por dia, em mulheres pós-menopáusicas com idades até 60 anos e com ou sem útero, foi estabelecida durante um período de dois anos de tratamento. As mulheres eram pós-menopáusicas, entre 2 a 8 anos. Três estudos clínicos incluíram 1.764 mulheres pós-menopáusicas, as quais foram tratadas com Evista e cálcio ou placebo com suplemento de cálcio. Num desses estudos, as mulheres tinham sido previamente hysterectomizadas. Evista produziu aumentos significativos na densidade óssea da anca e coluna, assim como na massa mineral corporal total, comparativamente ao placebo. No geral, este aumento foi de 2% na BMD comparado com placebo.

Verificou-se um aumento similar na BMD na população tratada com Evista até 7 anos. Nos estudos de prevenção a percentagem de indivíduos que sofreram um aumento ou uma diminuição na BMD durante o tratamento com raloxifeno foi: para a coluna 37% de diminuição e 63% de aumento; e para o total da anca 29% de diminuição e 71% de aumento.

iii) Cinética do Cálcio: Evista e os estrogénios afetam, de modo similar, a reconstrução óssea e o metabolismo do cálcio. Evista foi associado com a redução da reabsorção óssea e um balanço médio positivo do cálcio de 60 mg por dia, devido, principalmente, à diminuição das perdas urinárias de cálcio.

iv) Histomorfometria (qualidade óssea): Num estudo comparativo de Evista com estrogénios, os ossos das doentes tratadas com qualquer um destes medicamentos eram histologicamente normais, sem evidência de defeitos de mineralização, osso esponjoso ou fibrose medular.

O raloxifeno diminui a reabsorção óssea; este efeito no osso manifesta-se como reduções nos níveis séricos e urinários dos marcadores do metabolismo do osso, diminuição da reabsorção óssea baseada em estudos cinéticos com rádio-cálcio, aumentos na BMD e diminuições na incidência das fraturas.

b) Efeitos sobre o metabolismo lipídico e risco cardiovascular

Estudos clínicos mostraram que uma dose diária de Evista de 60 mg, diminuiu de modo significativo o colesterol total (3 a 6%) e o colesterol LDL (4 a 10%). Mulheres com os níveis basais de colesterol mais elevados tiveram as maiores diminuições. As concentrações do colesterol HDL e dos triglicéridos não se alteraram de modo significativo. Após 3 anos de tratamento, o Evista diminuiu o fibrinogénio (6,71%). No estudo de tratamento da osteoporose, um número significativamente menor de doentes tratadas com Evista, necessitaram de iniciar uma terapêutica hipolipidémica comparativamente com placebo.

A terapêutica com Evista durante 8 anos não afetou significativamente o risco cardiovascular em doentes admitidas no estudo de tratamento da osteoporose. De igual modo, no estudo RUTH, o raloxifeno não afetou a incidência de enfarte do miocárdio, síndrome coronário agudo com hospitalização, acidente vascular cerebral ou mortalidade global, incluindo mortalidade cardiovascular geral, comparativamente com placebo (para o aumento do risco de acidente vascular cerebral fatal ver secção 4.4).

O risco relativo de fenómenos tromboembólicos venosos observados durante o tratamento com raloxifeno foi de 1,60 (CI 0,95, 2,71) quando comparado com placebo e foi de 1,0 (CI 0,3, 6,2) quando comparado com os estrogénios ou terapêutica hormonal de substituição. O risco de um fenómeno tromboembólico foi maior nos primeiros quatro meses de tratamento.

c) Efeitos no endométrio e no pavimento pélvico

Em estudos clínicos, Evista não estimulou o endométrio pós-menopáusico. Comparado com placebo, o raloxifeno não foi associado a hemorragias intermédias, hemorragia ou hiperplasia do endométrio. Foram avaliadas quase 3.000 ecografias transvaginais (TVUs) de 831 mulheres em todos os grupos de dosagem. Observou-se que não existiam diferenças na espessura do endométrio das mulheres tratadas com raloxifeno comparativamente às tratadas com placebo. Após três anos de tratamento observou-se em 1,9% das 211 mulheres tratadas com uma dose de 60 mg/dia de raloxifeno comparadas com 1,8% das 219 mulheres que receberam placebo, um aumento da espessura do endométrio de pelo menos 5 mm, avaliado através de ecografia transvaginal. Não se observaram diferenças na incidência de hemorragia uterina entre os grupos tratados com raloxifeno e placebo.

As biópsias do endométrio feitas após 6 meses de tratamento com uma dose de 60 mg por dia de Evista mostraram um endométrio não proliferativo em todas as doentes. Além disso, num estudo em que se administrou 2,5 vezes a dose diária recomendada de Evista, não se observou nem proliferação do endométrio nem aumento do volume uterino.

No estudo de tratamento da osteoporose, a espessura do endométrio foi avaliada anualmente num subconjunto da população do estudo (1644 doentes) durante 4 anos. Após 4 anos de tratamento, as medições da espessura do endométrio em mulheres tratadas com Evista, não foram diferentes das da linha de base. Não houve diferença entre as mulheres tratadas com Evista e as mulheres tratadas com placebo no que diz respeito às incidências de hemorragias vaginais (sangramento) ou corrimento vaginal. Um número inferior de mulheres tratadas com Evista ao das mulheres tratadas com placebo necessitou de intervenção cirúrgica para prolapso uterino. Informação de segurança após 3 anos de tratamento com raloxifeno sugere que o tratamento com raloxifeno não aumenta o relaxamento do pavimento pélvico ou a cirurgia do pavimento pélvico.

Após 4 anos, o raloxifeno não aumentou o risco de cancro do endométrio ou do ovário. Em mulheres pós-menopáusicas tratadas com raloxifeno durante 4 anos, foram notificados pólipos benignos no endométrio em 0,9% das mulheres em comparação com 0,3% das mulheres tratadas com placebo.

d) Efeitos no tecido mamário

Evista não estimula o tecido mamário. Em todos os estudos clínicos controlados com placebo, Evista foi indistinguível do placebo no que respeita à frequência e gravidade dos sintomas relacionados com a mama (não houve inchaço, sensibilidade e mastodinia).

Após os 4 anos do estudo clínico do tratamento da osteoporose (envolvendo 7705 doentes), o tratamento com Evista comparativamente com placebo reduziu o risco de cancro da mama total em 62% (RR 0,38; CI 0,21, 0,69), o risco de cancro da mama invasivo cerca de 71% (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) e o risco de cancro da mama invasivo com recetores dos estrogénios (ER) positivos em 79% (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Evista não tem qualquer efeito no risco de cancro da mama de recetor de estrogénio negativo. Estas observações suportam a conclusão de que o raloxifeno não possui atividade agonista estrogénica intrínseca sobre o tecido mamário.

e) Efeitos na função cognitiva

Não se observaram efeitos adversos na função cognitiva.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O raloxifeno é absorvido rapidamente após administração oral. Aproximadamente 60% de uma dose oral é absorvida. A glicuronização pré-sistémica é extensa. A biodisponibilidade absoluta do raloxifeno é de 2%. O tempo para atingir a máxima concentração plasmática média e a biodisponibilidade dependem da interconversão sistémica e do ciclo entero-hepático do raloxifeno e dos seus metabolitos glucoronidos.

Distribuição

O raloxifeno é distribuído extensivamente pelo corpo. O volume de distribuição não está dependente da dose. O raloxifeno liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (98-99%).

Biotransformação

O raloxifeno sofre um extenso metabolismo de primeira passagem com formação de glucoronidos conjugados: raloxifeno-4'-glicuronídeo, raloxifeno-6-glicuronídeo e raloxifeno-6, 4'-diglicuronídeo. Não foram detetados outros metabolitos. O raloxifeno representa menos de 1% das concentrações combinadas de raloxifeno e dos metabolitos glucoronidos. Os níveis de raloxifeno são mantidos pela recirculação entero-hepática, resultando numa semivida plasmática de 27,7 horas.

Os resultados de doses orais únicas de raloxifeno são preditivos de farmacocinética de múltipla dose. O aumento das doses de raloxifeno produz um aumento proporcional ligeiramente inferior na área debaixo da curva (AUC) da sua concentração plasmática.

Eliminação

A maior parte duma dose de raloxifeno e dos seus metabolitos glucoronidos são excretados no espaço de 5 dias e encontram-se, principalmente, nas fezes, sendo menos de 6% excretados na urina.

Populações Especiais

Disfunção Renal - menos de 6% do total da dose é eliminada na urina. Num estudo farmacocinético duma determinada população uma diminuição de 47% na massa corporal magra ajustada à depuração da creatinina resultou numa diminuição de 17% da depuração do raloxifeno e numa diminuição de 15% na depuração dos conjugados do raloxifeno.

Disfunção Hepática - a farmacocinética de uma dose única de raloxifeno em doentes com cirrose e disfunção hepática ligeira (classe A de Child-Pugh) foi comparada com a de indivíduos saudáveis. As concentrações plasmáticas de raloxifeno foram, aproximadamente 2,5 vezes mais elevadas do que nos controlos e estiveram correlacionadas com as concentrações de bilirrubina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos, em ratos fêmeas, a receberem doses elevadas (279 mg/kg/dia), observou-se um aumento nos tumores do ovário com origem nas células granulosa/teca. A exposição sistémica (AUC) ao raloxifeno neste grupo foi aproximadamente 400 vezes superior à obtida em mulheres pós-menopáusicas que tomaram uma dose de 60 mg.

Num estudo de carcinogenicidade de 21 meses em ratinhos machos, verificou-se um aumento da incidência de tumores das células intersticiais testiculares e de adenomas e adenocarcinomas prostáticos, nos ratinhos aos quais se administraram doses de 41 ou 210 mg/kg e leiomioblastoma prostático nos ratinhos aos quais se administrou 210 mg/kg.

Nos ratinhos fêmeas, aos quais se administraram 9 a 242 mg/kg (0,3 a 32 vezes a AUC em seres humanos), produziu-se um aumento da incidência de tumores do ovário, incluindo tumores benignos e malignos com origem nas células granulosa/teca e tumores benignos com origem nas células epiteliais. Os roedores fêmeas nestes estudos, foram tratados durante o seu ciclo reprodutor, quando os seus ovários eram funcionais e extremamente reativos à estimulação hormonal. Ao contrário da grande reatividade dos ovários neste modelo de roedores, o ovário humano após a menopausa é muito pouco reativo à estimulação das hormonas reprodutoras.

O raloxifeno não foi genotóxico em nenhuma das extensas baterias de testes aplicadas.

Os efeitos observados na reprodução e desenvolvimento em animais são consistentes com o perfil farmacológico conhecido do raloxifeno. Após doses de 0,1 a 10 mg/kg/dia nos ratos fêmeas, o raloxifeno interrompeu os ciclos menstruais dos ratos fêmeas durante o tratamento, mas não atrasou os acasalamentos férteis após o final do tratamento e apenas reduziu, marginalmente, o tamanho da ninhada, aumentou o período de gestação e alterou o tempo dos acontecimentos no desenvolvimento neonatal. Quando administrado durante o período de pré-implantação, o raloxifeno atrasou e interrompeu a implantação do embrião, resultando num prolongamento da gestação e redução do tamanho da ninhada, mas o desenvolvimento das crias até ao desmame, não foi afetado. Efetuaram-se estudos teratológicos em coelhos e ratos. Nos coelhos observou-se aborto e uma baixa taxa de defeitos do septo ventricular ($\geq 0,1$ mg/kg) e hidrocefalia (≥ 10 mg/kg). Nos ratos ocorreu atraso no desenvolvimento fetal, costelas ondulantes e cavitação renal (≥ 1 mg/kg).

O raloxifeno é um potente antiestrogénio no útero do rato e impediu o crescimento dos tumores mamários dependentes dos estrogénios nos ratos e nos ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Povidona
Polisorbato 80
Lactose anidra
Lactose mono-hidratada
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Dióxido de titânio (E171)
Polisorbato 80
Hipromelose
Macrogol 400
Cera carnaúba

Tinta:

Goma-laca
Propilenoglicol
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Evista são acondicionados em blisters de PVC/PE/PCTFE ou em frascos de polietileno de alta densidade. As caixas com blisters contêm 14, 28 ou 84 comprimidos. Os frascos contêm 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações em todos os países.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 Munich
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 5 de agosto de 1998
Data da última renovação: 8 de agosto de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2017

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.