FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Raloxifeno Combix 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de hidrocloruro de raloxifeno, equivalentes a 56 mg de raloxifeno base.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 126,7 mg de lactosa anhidra y 18,0 mg de lactosa monohidrato.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecinos, ovalados, biconvexos, lisos en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Raloxifeno está indicado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Raloxifeno reduce de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas, pero no de fracturas de cadera.
En el momento de elegir entre raloxifeno u otros tratamientos, incluyendo estrógenos, para una mujer posmenopáusica concreta, hay que tener en cuenta los síntomas de la menopausia, los efectos sobre los tejidos uterino y mamario, así como los riesgos y beneficios cardiovasculares (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología
La dosis recomendada es de un comprimido al día por vía oral; se puede administrar a cualquier hora del día, independientemente de las comidas. Debido a la naturaleza de la enfermedad, se prevé que raloxifeno se utilice como tratamiento a largo plazo.

En mujeres con una dieta baja en calcio generalmente se recomienda administrar suplementos de calcio y vitamina D.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
Raloxifeno no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). Raloxifeno debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
Raloxifeno no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
Raloxifeno no se debe utilizar en niños a ninguna edad. No existe una recomendación de uso específica para raloxifeno en la población pediátrica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No se debe administrar a mujeres que pudieran quedar embarazadas (ver sección 4.6).
- Antecedentes pasados o actuales de episodios tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina.
- Insuficiencia hepática, incluyendo colestasis.
- Insuficiencia renal grave.
- Sangrado uterino inexplicado.

Raloxifeno no se debe utilizar en pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio porque no se ha estudiado convenientemente su seguridad en este grupo de pacientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con raloxifeno se asocia a un incremento del riesgo de episodios tromboembólicos venosos similar al riesgo publicado con las pautas de tratamiento hormonal sustitutivo empleadas en la actualidad. En pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos venosos de cualquier etiología se debe considerar el balance riesgo-beneficio. En caso de enfermedad o de una situación que previsiblemente suponga un periodo prolongado de inmovilización, se debe suspender el tratamiento con raloxifeno. Se suspenderá tan pronto como sea posible en caso de enfermedad o tres días antes de que se produzca la inmovilización. No se debe volver a iniciar dicho tratamiento hasta que la situación se haya resuelto y la paciente haya recuperado completamente la movilidad.

En un ensayo que incluyó mujeres posmenopáusicas que tenían enfermedad coronaria documentada o con alto riesgo de padecer acontecimientos coronarios, raloxifeno no modificó la incidencia de infarto de miocardio, hospitalización por síndrome coronario agudo, mortalidad global, incluyendo la mortalidad cardiovascular global o por ictus en comparación con placebo. Sin embargo, se observó un aumento en el número de muertes por ictus entre las mujeres que fueron asignadas a raloxifeno. La incidencia de mortalidad por ictus fue 1,5 por 1000 mujeres/año para placebo frente a 2,2 por 1000 mujeres/año para raloxifeno. Este resultado debería tenerse en cuenta a la hora de recetar raloxifeno a mujeres posmenopáusicas que tengan un historial de ictus u otros factores de riesgo de ictus que sean relevantes, tales como ataque isquémico transitorio o fibrilación auricular.

No existe evidencia de proliferación endometrial. La aparición de sangrado uterino durante el tratamiento con raloxifeno es inesperada por lo que debe ser debidamente investigada por un especialista. Los dos diagnósticos más frecuentes asociados con sangrado uterino durante el tratamiento con raloxifeno fueron atrofia de endometrio y pólipos endometriales benignos. Se ha comunicado la aparición de pólipos endometriales benignos en un 0,9% de las mujeres posmenopáusicas, tratadas con raloxifeno durante cuatro años, en comparación con un 0,3% de las mujeres que recibieron placebo.
Raloxifeno se metaboliza fundamentalmente en el hígado. La administración de dosis únicas de raloxifeno a pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), produce concentraciones plasmáticas aproximadamente 2,5 veces superiores a las observadas en los controles. Este incremento se correlaciona con las concentraciones de bilirrubina total. Hasta que se haya evaluado más extensamente la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, no se recomienda el uso de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

raloxifeno en este grupo de pacientes. Si se observa que los niveles de bilirrubina sérica total, gamma glutamiltransferasa, fosfatasa alcalina, ALT y AST se elevan, estos parámetros se deberán monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento.

Datos clínicos limitados sugieren que raloxifeno se puede asociar a un incremento significativo de los triglicéridos séricos en pacientes con antecedentes de hipertrigliceridemia inducida por estrógenos orales (>5,6 mmol/l). En pacientes con este antecedente, tratadas con raloxifeno, es necesario monitorizar los triglicéridos séricos.

No se ha estudiado de forma adecuada la seguridad de raloxifeno en pacientes con cáncer de mama. No se dispone de datos sobre el uso concomitante de raloxifeno con agentes utilizados en el tratamiento del cáncer de mama en fase inicial o avanzada. Por lo tanto, raloxifeno sólo debe utilizarse para el tratamiento o prevención de la osteoporosis, una vez que el tratamiento para el cáncer de mama, incluyendo terapia coadyuvante, haya finalizado.

Dado que la información sobre la coadministración de raloxifeno y estrógenos sistémicos es limitada, dicho uso no está recomendado.

Raloxifeno no es eficaz para disminuir los episodios de vasodilatación (sofocos) ni para otros síntomas de la menopausia asociados a la deficiencia estrogénica.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso en deportistas:
Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene raloxifeno, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La distribución sistémica de raloxifeno no se ve afectada por la administración simultánea de carbonato cálcico o antiácidos que contengan aluminio o hidróxido de magnesio.

La coadministración de raloxifeno con warfarina no altera la farmacocinética de ninguno de estos compuestos. Sin embargo, se han observado leves acortamientos en el tiempo de protrombina; por ello, si se administra raloxifeno simultáneamente con warfarina u otros cumarínicos se deben monitorizar el tiempo de protrombina. Los efectos sobre el tiempo de protrombina pueden aparecer tras varias semanas cuando el tratamiento con raloxifeno se instaura en pacientes que ya están en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos.

Raloxifeno no tiene efecto en la farmacocinética de la metilprednisolona, administrada en dosis únicas.

Raloxifeno no afecta al área bajo la curva (AUC) en equilibrio de digoxina. La concentración máxima ($C_{máx}$) de digoxina aumentó menos del 5%.

La influencia de la administración concomitante de otros medicamentos sobre las concentraciones plasmáticas de raloxifeno ha sido evaluada en los ensayos clínicos de prevención y tratamiento. Entre los fármacos frecuentemente coadministrados estaban paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (como

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ácido acetil salicílico, ibuprofeno y naproxeno), antibióticos orales, antagonistas H_1 y H_2 y benzodiacepinas, no evidenciándose efectos clínicos relevantes de la coadministración de estos fármacos sobre las concentraciones plasmáticas de raloxifeno.

En los ensayos clínicos se permitió la administración concomitante de preparaciones de estrógenos vaginales cuando era necesario tratar síntomas de atrofia vaginal. El uso de estas preparaciones no se incrementó en las pacientes tratadas con raloxifeno, en comparación con placebo.

In vitro , no se produjeron interacciones de raloxifeno con la unión de warfarina, fenitoína o tamoxifeno.

Raloxifeno no se debe administrar simultáneamente con colestiramina (ni con otras resinas de intercambio aniónico) puesto que este fármaco reduce significativamente la absorción y el ciclo enterohepático del raloxifeno.

La administración concomitante de ampicilina reduce las concentraciones máximas de raloxifeno. Sin embargo, puesto que la absorción total y la eliminación del raloxifeno no se ven afectadas, raloxifeno puede ser administrado concomitantemente con ampicilina.

Raloxifeno incrementa ligeramente las concentraciones de las globulinas transportadoras de hormonas, incluyendo globulinas transportadoras de esteroides sexuales (SHBG), globulina transportadora de tiroxina (TBG) y globulina transportadora de corticosteroides (CBG), con los correspondientes incrementos en las concentraciones totales de estas hormonas. Estos cambios no afectan a las concentraciones de hormonas libres.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Sólo deben utilizar raloxifeno las mujeres posmenopáusicas.
Las mujeres que pudieran quedar embarazadas no deben tomar raloxifeno. Raloxifeno podría causar alteraciones en el feto si se administrara a mujeres embarazadas. Si, por error, se utilizara este medicamento durante el embarazo o la paciente quedara embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar sobre el riesgo potencial del feto (ver sección 5.3).

Lactancia
No se sabe si raloxifeno o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir un riesgo sobre los recién nacidos/lactantes. Por lo tanto, no se recomienda su uso clínico en mujeres durante el periodo de lactancia. Raloxifeno puede afectar al desarrollo del niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Raloxifeno Ric sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más relevantes clínicamente, que se han presentado en mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno fueron episodios tromboembólicos venosos (ver sección 4.4), los cuales se presentaron en menos del 1% de las pacientes tratadas.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La tabla a continuación muestra las reacciones adversas y sus frecuencias de aparición en los estudios de tratamiento y prevención realizados en más de 13.000 mujeres posmenopáusicas, así como las reacciones adversas que surgieron en la fase posterior a la comercialización. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 6 y 60 meses. En la mayoría de los casos, las reacciones adversas generalmente no han requerido la interrupción del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas producidas en la fase post comercialización, fue calculada mediante ensayos clínicos controlados con placebo (comprendían un total de 15.234 pacientes, 7.601 tratadas con raloxifeno y 7.633 con placebo) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, o con enfermedad coronaria establecida o riesgo elevado de enfermedad coronaria, sin establecer comparación de la frecuencia de los acontecimientos adversos en los grupos a los que se les asignó placebo.

En los estudios de prevención, las interrupciones del tratamiento como consecuencia de alguna reacción adversa se produjeron en el 10,7% de las 581 pacientes tratadas con raloxifeno y en el 11,1 % de las 584 pacientes que recibieron placebo. En los estudios de tratamiento, las interrupciones del tratamiento como consecuencia de algún acontecimiento adverso fueron un 12,8% de las 2.557 pacientes tratadas con raloxifeno y un 11,1% de las 2.576 pacientes que recibieron placebo.

La clasificación de las reacciones adversas se ha realizado conforme al siguiente criterio: muy frecuentes (= 1/10), frecuentes (= 1/100, < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000, < 1/100), raras (= 1/10.000, < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático *Poco frecuentes: Trombocitopenia* [a]
Trastornos del sistema nervioso *Frecuentes: Cefalea incluyendo migraña* [a] *Poco frecuentes:* Ictus
Trastornos vasculares *Muy frecuentes:* Vasodilatación (sofocos) *Poco frecuentes:* Episodios tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa de la retina, tromboflebitis venosa superficial, Reacciones tromboembólicas arteriales[a]
Trastornos gastrointestinales *Muy frecuentes: Síntomas* gastrointestinales[a] tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo *Frecuentes: Erupción* (rash)[a]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes: Calambres en las piernas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama *Frecuentes: Síntomas* leves relacionados con la mama[a] tales como dolor, aumento del tamaño y sensibilidad.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *Muy frecuentes:* Síndrome gripal *Frecuentes:* Edema periférico.
Exploraciones complementarias *Muy frecuentes:* Aumento de la presión arterial[a]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[a] Término(s) basados en la experiencia post comercialización.

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

La incidencia de vasodilatación (sofocos) observada en pacientes tratadas con raloxifenoe, en ensayos clínicos de prevención de la osteoporosis en mujeres que eran posmenopáusicas desde hacía entre 2 y 8 años, se vio ligeramente incrementada en comparación con las que recibieron placebo (24,3% raloxifenoa y 18,2% placebo). En ensayos clínicos de tratamiento de la osteoporosis, en mujeres con una media de edad de 66 años, esta incidencia fue del 10,6% para las mujeres tratadas con raloxifeno y del 7,1% para las que recibieron placebo. Esta reacción adversa fue más frecuente durante los seis primeros meses de tratamiento y en raras ocasiones apareció por primera vez después de ese periodo.

En un ensayo que fue realizado en 10.101 mujeres posmenopáusicas que tenían enfermedad coronaria documentada o con alto riesgo de acontecimientos coronarios (RUTH), la incidencia observada de vasodilatación (sofocos) fue del 7,8% en el grupo de pacientes tratadas con raloxifeno y del 4,7% en el grupo de pacientes tratadas con placebo.

En el conjunto de todos los ensayos clínicos controlados con placebo de raloxifeno en osteoporosis se produjeron episodios tromboembólicos venosos con una frecuencia de aproximadamente un 0,8% o 3,22 casos por cada 1.000 pacientes expuestas/año, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina. En pacientes tratadas con raloxifeno el riesgo relativo (RR) fue del 1,60 (IC 0,95 a 2,71) en comparación con placebo. El riesgo de episodios tromboembólicos fue mayor durante los cuatro primeros meses de tratamiento. La frecuencia de tromboflebitis venosa superficial fue inferior al 1%.

En el ensayo RUTH , los episodios tromboembólicos venosos se produjeron con una frecuencia de aproximadamente un 2,0% o 3,88 casos por cada 1.000 pacientes expuestas/año en el grupo de pacientes tratadas con raloxifeno y de un 1,4% o 2,70 casos por cada 1.000 pacientes expuestas/año en el grupo de pacientes tratadas con placebo. El hazard ratio (HR) para la totalidad de ETV (episodios tromboembólicos venosos) en el ensayo RUTH fue HR = 1,44 (1,06 – 1,95). Se produjo tromboflebitis venosa superficial con una frecuencia de un 1% en el grupo tratado con raloxifeno y de un 0,6 % en el grupo tratado con placebo.

En el estudio RUTH, raloxifeno no afectó la incidencia de ictus, en comparación con placebo. Sin embargo, se observó un aumento en el número de muertes por ictus entre las mujeres que fueron asignadas a tratamiento con raloxifeno. La incidencia de mortalidad por ictus fue 2,2 por 1.000 mujeres por año para raloxifeno frente a 1,5 por 1.000 mujeres por año para placebo (ver sección 4.4). Durante el seguimiento medio de 5,6 años, 59 (1,2%) mujeres tratadas con raloxifeno murieron por ictus, en comparación con 39 (0,8%) mujeres tratadas con placebo.

Otras reacciones adversas observadas fueron calambres en las piernas (5,5% con raloxifeno, 1,9% con placebo en los estudios de prevención, y 9,2% con raloxifeno y 6,0% con placebo en los estudios de tratamiento). En el ensayo RUTH los calambres en las piernas se observaron en el 12,1% de las pacientes tratadas con raloxifeno y en el 8,3% de las pacientes tratadas con placebo.

Se observó síndrome gripal en un 16,2% de las pacientes tratadas con raloxifeno y en un 14,0% de las pacientes que recibieron placebo.

Otro cambio observado que no era estadísticamente significativo ($p > 0,05$), pero que mostró una tendencia significativa dependiente de la dosis, fue el edema periférico que apareció en los estudios de prevención con una incidencia del 3,1% con raloxifeno y del 1,9 % con placebo. En los estudios de tratamiento se produjo con una incidencia del 7,1% con raloxifeno y del 6,1% con placebo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En el ensayo RUTH el edema periférico ocurrió en un 14,1% de las pacientes tratadas con raloxifeno y en un 11,7% de las pacientes tratadas con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo.

En los ensayos clínicos controlados con placebo se han notificado recuentos plaquetarios ligeramente disminuidos (6-10%) durante el tratamiento con raloxifeno para la osteoporosis.

Se han notificado casos raros de incrementos moderados de la AST y/o ALT en los que no se puede descartar una relación causal con raloxifeno. Estos incrementos se detectaron con una frecuencia similar en las pacientes que recibieron placebo.
En un ensayo (RUTH) realizado en mujeres posmenopáusicas que tenían enfermedad coronaria documentada o con alto riesgo de acontecimientos coronarios, se ha observado una reacción adversa adicional de colelitiasis en un 3,3% de las pacientes tratadas con raloxifeno y un 2,6% de las pacientes tratadas con placebo. La diferencia en la tasa de colecistectomía no fue estadísticamente significativa para raloxifeno (2,3%) frente a placebo (2,0%).

En algunos de los ensayos clínicos, raloxifeno (n = 317) se comparó con tratamiento hormonal sustitutivo combinado continuo (n = 110) o con tratamiento hormonal sustitutivo cíclico (n = 205). La incidencia de síntomas en mama y de sangrado uterino en las mujeres tratadas con raloxifeno fue significativamente inferior a las mujeres tratadas con cualquiera de las dos pautas de tratamiento hormonal sustitutivo (THS).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

En algunos ensayos clínicos se administraron dosis diarias de hasta 600 mg durante ocho semanas y de 120 mg durante tres años. No se notificaron casos de sobredosis con raloxifeno durante los ensayos clínicos.

En adultos, los síntomas que se han notificado asociados con la ingesta de más de 120 mg en una única toma incluyeron calambres en las piernas y mareos.

En sobredosificación accidental en niños menores de 2 años, la dosis máxima que se ha notificado ha sido de 180 mg. En niños, los síntomas notificados incluyeron ataxia, mareos, vómitos, erupción (rash), diarrea, temblor y rubor, así como elevación de los niveles de fosfatasa alcalina.

La sobredosis máxima ha sido de aproximadamente 1,5 gramos. No se han notificado víctimas mortales asociadas con sobredosis.

No existe antídoto específico para el hidrocloruro de raloxifeno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: moduladores selectivos del receptor de estrógeno.Código ATC: G03XC01.

Mecanismo de acción y Efectos farmacodinámicos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Como modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM), raloxifeno tiene actividad selectiva agonista o antagonista sobre los tejidos que responden a estrógeno. Actúa como agonista en hueso y parcialmente sobre el metabolismo del colesterol (descenso en el colesterol total y LDL) pero no en el hipotálamo o sobre los tejidos uterino o mamario.

Al igual que los estrógenos, los efectos biológicos de raloxifeno están mediados por su unión de alta afinidad a los receptores estrogénicos y por la regulación de la expresión génica. Esta unión provoca la expresión diferencial de múltiples genes regulados por estrógenos en diferentes tejidos. Datos recientes sugieren que el receptor estrogénico puede regular la expresión génica mediante, al menos, dos vías diferentes, que son ligando-, tejido-, y/o gen-específicas.

a) Efectos sobre el esqueleto

El descenso en los niveles de estrógenos que se produce en la menopausia conlleva un aumento acusado de la resorción ósea, pérdida de hueso y riesgo de fractura. La pérdida de hueso es particularmente rápida durante los primeros diez años tras la menopausia, cuando el incremento compensatorio en la formación ósea no es suficiente para restablecer las pérdidas por resorción. Otros factores de riesgo que pueden producir osteoporosis son la menopausia precoz, osteopenia (al menos una desviación estándar por debajo del pico de masa ósea), complexión delgada, origen étnico caucásico o asiático e historia familiar de osteoporosis. Los tratamientos sustitutivos generalmente revierten la excesiva resorción ósea. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, raloxifeno reduce la incidencia de fracturas vertebrales, preserva el hueso e incrementa la densidad mineral ósea (DMO).

En base a estos factores de riesgo, la prevención de osteoporosis con raloxifeno está indicada en mujeres dentro de los diez años tras la posmenopausia, que presentan una DMO en la columna entre 1,0 y 2,5 desviaciones estándar por debajo del valor medio de una población joven normal, teniendo en cuenta el alto riesgo de fracturas osteoporóticas durante el resto de su vida. Por otra parte, raloxifeno está indicada para el tratamiento de la osteoporosis o la osteoporosis establecida en mujeres posmenopáusicas con una DMO de la columna por debajo de 2,5 desviaciones estándar del valor medio de una población joven normal y/o con fracturas vertebrales independientemente del valor de la DMO.

i) Incidencia de fracturas. En un ensayo en 7.705 mujeres posmenopáusicas, con una media de edad de 66 años y con osteoporosis o con osteoporosis asociada a fractura, el tratamiento con raloxifeno, durante tres años, redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 47% (RR 0,53; IC 0,35 a 0,79; $p < 0,001$) y en un 31% (RR 0,69; IC 0,56 a 0,86; $p < 0,001$) respectivamente. El número de mujeres que es necesario tratar con raloxifeno durante tres años para prevenir una o más fracturas vertebrales es de 45 en el caso de mujeres con osteoporosis o de 15 en el caso de mujeres con osteoporosis asociada a fractura. El tratamiento durante cuatro años con raloxifeno redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 46% (RR 0,54, IC 0,38 a 0,75) y un 32% (RR 0,68, IC 0,56 a 0,83) en pacientes con osteoporosis o con osteoporosis asociada a fractura, respectivamente. Sólo durante el cuarto año, raloxifeno redujo el riesgo de una nueva fractura vertebral en un 39% (RR 0,61, IC 0,43 a 0,88). No se ha demostrado ningún efecto sobre las fracturas no vertebrales. Desde el cuarto hasta el octavo año, a las pacientes se les permitió el uso concomitante de bifosfonatos, calcitonina y flúor y todas las pacientes del ensayo recibieron suplementos de calcio y vitamina D.
En el ensayo RUTH todas las fracturas clínicas fueron recogidas como variable secundaria. Raloxifeno redujo la incidencia de las fracturas vertebrales clínicas en un 35% comparado con placebo (HR0, 65, CI0, 47 a 0,89). Las diferencias basales en la DMO y fracturas vertebrales pueden haber distorsionado estos resultados. No hubo diferencias entre los diferentes grupos tratados en la incidencia de nuevas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fracturas no vertebrales. Durante toda la duración del ensayo se permitió el uso concomitante de otros fármacos activos en hueso.

ii) Densidad Mineral Ósea (DMO). La eficacia de raloxifeno, administrado diariamente en mujeres posmenopáusicas de hasta 60 años, con o sin útero, fue establecida tras un periodo de tratamiento de dos años.
Estas mujeres eran posmenopáusicas desde hacía entre dos y ocho años. Se realizaron tres ensayos clínicos con 1.764 mujeres posmenopáusicas a las que se administró raloxifeno y calcio o placebo y calcio. En uno de los ensayos las mujeres habían sido previamente histerectomizadas. Raloxifeno incrementó significativamente la densidad ósea de la cadera y de la columna así como la masa mineral corporal total comparado con placebo. Este incremento de la densidad mineral ósea fue generalmente del 2% en comparación con placebo. En los estudios de tratamiento se observó un aumento similar de la DMO en los pacientes que recibieron raloxifeno durante 7 años. En los ensayos clínicos de prevención, el porcentaje de mujeres en tratamiento con raloxifeno, que experimentaron incrementos o descensos en la DMO fue el siguiente: en la columna vertebral hubo un descenso en el 37% y un incremento en el 63%; en la cadera hubo un descenso en el 29% y un incremento en el 71%.

iii) Cinética del calcio. Raloxifeno y los estrógenos inciden de forma similar en la reconstrucción ósea y en el metabolismo del calcio. Raloxifeno se asocia a una disminución de la resorción ósea y a un balance positivo de calcio de 60 mg/día debido fundamentalmente a la disminución de las pérdidas urinarias de calcio.

iv) Histomorfometría (calidad ósea). En un estudio comparativo de raloxifeno con estrógenos se observó que el hueso de pacientes tratadas con ambos medicamentos era histológicamente normal, sin evidencia de defectos de mineralización, huesos plexiformes ni fibrosis medular.

Raloxifeno disminuye la resorción ósea; éste efecto en hueso se evidencia en una reducción de los niveles de los marcadores de recambio óseo en suero y orina, disminución de la resorción ósea en base a estudios de cinética del radiocalcio, aumento de la DMO y disminución de la incidencia de fracturas.

b) Efectos sobre el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular

Los ensayos clínicos han demostrado que una dosis diaria de 60 mg de raloxifeno disminuye significativamente el colesterol total (3 a 6%) y el LDL-colesterol (4 a 10%). En las mujeres con valores iniciales de colesterol más elevados se observaron los mayores descensos. Las concentraciones de HDL-colesterol y triglicéridos no se modificaron significativamente. Después de tres años de tratamiento, raloxifeno disminuyó el fibrinógeno (6,71%). En los estudios de tratamiento de la osteoporosis, el número de pacientes tratadas con raloxifeno, que necesitaron comenzar un tratamiento hipolipemiante, fue significativamente inferior que el grupo que recibió placebo.

El tratamiento durante ocho años con raloxifeno, no afectó de forma significativa el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en las pacientes que participaron en el estudio de tratamiento de la osteoporosis. De manera similar, en el ensayo RUTH, raloxifeno no modificó la incidencia de: infarto de miocardio, hospitalización por síndrome coronario agudo, ictus o mortalidad global, incluyendo la mortalidad cardiovascular global, en comparación con placebo (ver sección 4.4 sobre el incremento en el riesgo de muerte por ictus).

El riesgo relativo de episodios tromboembólicos venosos, observado durante el tratamiento con raloxifeno, fue de 1,60 (IC 0,95 a 2,71) en comparación con placebo y de 1,0 (IC 0,3 a 6,2) en comparación con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estrógenos o tratamiento hormonal sustitutivo. El riesgo de un episodio tromboembólico fue superior en los primeros cuatro meses de tratamiento.

c) Efectos sobre el endometrio y sobre el suelo pélvico

En los ensayos clínicos, raloxifeno no estimula el endometrio posmenopáusico. En comparación con placebo raloxifeno no se asoció a manchado, sangrado o hiperplasia endometrial. Se han evaluado cerca de 3.000 ecografías transvaginales realizadas a 831 mujeres en todos los grupos. Se observó que no existían diferencias en el grosor del endometrio de las mujeres tratadas con raloxifeno en comparación con las que recibieron placebo. Después de tres años de tratamiento, se observó, mediante ecografía transvaginal, un incremento en el grosor endometrial igual o superior a 5 mm en un 1,9% de las 211 mujeres tratadas con 60 mg al día de raloxifeno, en comparación con un 1,8% de las 219 mujeres que recibieron placebo. Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de sangrado uterino entre los grupos tratados con raloxifeno y placebo.

Las biopsias del endometrio tomadas tras seis meses de tratamiento con 60 mg al día de raloxifeno, mostraron que no se produjo proliferación endometrial en ninguna de las pacientes. Además, en un estudio en el que se administró 2,5 veces la dosis diaria recomendada de raloxifeno, no se observó ni proliferación endometrial ni incremento en el volumen uterino.

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis se midió anualmente el grosor del endometrio en un subgrupo de la población del estudio (1.644 pacientes) durante cuatro años. Las medidas del grosor del endometrio en las pacientes tratadas con raloxifeno no fueron diferentes de los valores iniciales después de cuatro años de tratamiento. No se observaron diferencias en la incidencia de sangrado vaginal (manchado) o flujo vaginal entre las mujeres tratadas con raloxifeno y las que recibieron placebo. Fueron necesarias menos intervenciones quirúrgicas por prolapso uterino en las mujeres tratadas con raloxifeno que en las que recibieron placebo. Los datos de seguridad después de tres años sugieren que el tratamiento con raloxifeno no aumenta ni la relajación, ni la cirugía del suelo pélvico.
Después de cuatro años de tratamiento con raloxifeno no se incrementaron los riesgos de cáncer de endometrio ni de ovario. Se ha comunicado la aparición de pólipos endometriales benignos en un 0,9% de las mujeres posmenopáusicas, tratadas con raloxifeno durante cuatro años, en comparación con un 0,3% de las mujeres que recibieron placebo.

d) Efectos sobre el tejido mamario

Raloxifeno no estimula el tejido mamario. En todos los ensayos clínicos controlados con placebo, raloxifeno fue indistinguible de placebo con respecto a la frecuencia y severidad de los síntomas relacionados con la mama (no se produjo hinchazón, sensibilidad ni mastodinia).

El tratamiento con raloxifeno en comparación con placebo redujo el riesgo total de cáncer de mama en un 62% (RR 0,38, IC 0,21 a 0,69), el riesgo de cáncer de mama invasivo en un 71% (RR 0,29, IC 0,13 a 0,58) y el riesgo de cáncer de mama invasivo con el receptor estrogénico (RE) positivo en un 79% (RR 0,21, IC 0,07 a 0,50) como se observó durante los cuatro años del ensayo clínico de tratamiento en el que participaron 7.705 pacientes. Raloxifeno no afecta al riesgo de cánceres de mama con el receptor estrogénico negativo. Estos resultados respaldan la conclusión de que raloxifeno no tiene actividad agonista estrogénica intrínseca sobre el tejido mamario.

e) Efectos sobre la función cognitiva

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se han observado reacciones adversas en la función cognitiva.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Raloxifeno se absorbe rápidamente tras su administración oral. Se absorbe aproximadamente el 60% de una dosis oral. Presenta una extensa glucuronización presistémica. La biodisponibilidad absoluta de raloxifeno es del 2%. Tanto el tiempo para alcanzar el pico de concentración plasmática como la biodisponibilidad dependen de la interconversión sistémica y del ciclo enterohepático de raloxifeno y de sus metabolitos glucuronizados.

Distribución
Raloxifeno se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución no depende de la dosis. Raloxifeno circula altamente ligado a proteínas plasmáticas (98-99%).

Biotransformación
Raloxifeno experimenta un importante efecto de primer paso con formación de conjugados glucurónidos: raloxifeno-4'-glucurónido, raloxifeno-6-glucurónido y raloxifeno-6,4'-diglucurónido. No se ha encontrado ningún otro metabolito. Raloxifeno representa menos del 1% de la suma de las concentraciones de raloxifeno y sus metabolitos glucuronizados. Los niveles de raloxifeno se mantienen merced al ciclo enterohepático, dando como resultado una vida media en plasma de 27,7 horas.

Se puede predecir la farmacocinética de dosis múltiples de raloxifeno a partir de los resultados con dosis orales únicas. El incremento de las dosis de raloxifeno produce aumento proporcional ligeramente inferior en el área bajo la curva de su concentración plasmática (AUC).

Eliminación
La mayor parte de una dosis de raloxifeno y sus metabolitos glucuronizados se excreta dentro de los cinco días siguientes y se encuentra principalmente en las heces; menos de un 6% se excreta en la orina.

Situaciones especiales
Insuficiencia renal: menos de un 6% de la dosis total se elimina por la orina. En un estudio farmacocinético, un 47% de reducción del aclaramiento de creatinina ajustado a la masa corporal magra produjo una reducción del 17% del aclaramiento de raloxifeno y del 15% del aclaramiento de los conjugados de raloxifeno.

Insuficiencia hepática: se ha comparado la farmacocinética de una dosis única de raloxifeno en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), y en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas del raloxifeno fueron aproximadamente 2,5 veces superiores a las de los controles y se correlacionaban con las concentraciones de bilirrubina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas hembras a las que se habían administrado dosis altas (279 mg/kg/día), se observó un incremento de tumores ováricos derivados de las células de la granulosa/teca. La exposición sistémica (AUC) a raloxifeno en este grupo fue aproximadamente 400 veces superior a la que se obtiene en mujeres posmenopáusicas que reciben una dosis de 60 mg. En un estudio de carcinogenicidad de 21 meses en ratones macho, se produjo un incremento en la incidencia de tumores de las células intersticiales del testículo, adenomas y adenocarcinomas prostáticos en los ratones que recibieron 41 ó 210 mg/kg y de leiomioblastoma prostático

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en los que recibieron 210 mg/kg. En ratones hembra que recibieron de 9 a 242 mg/kg (de 0,3 a 32 veces el área bajo la curva en humanos) se produjo un incremento en la incidencia de tumores ováricos benignos y malignos derivados de las células de la granulosa/teca y tumores benignos derivados de las células epiteliales. Los roedores hembra en estos estudios fueron tratados durante su ciclo reproductor, cuando sus ovarios eran funcionales y sumamente reactivos a la estimulación hormonal. A diferencia de la alta capacidad de respuesta del ovario en este modelo en roedores, el ovario humano tras la menopausia es relativamente resistente a la estimulación hormonal.

En la amplia batería de sistemas de ensayo se comprobó que raloxifeno no es genotóxico. Los efectos observados en la reproducción y desarrollo en animales son congruentes con el perfil farmacológico conocido del raloxifeno. La administración de dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día de raloxifeno a ratas hembra interrumpió las fases de estro, pero no se alteraron los apareamientos fértiles al finalizar el tratamiento y sólo se redujo de forma marginal el tamaño de la camada. Al mismo tiempo aumentó la duración de la gestación y se alteró la secuencia de acontecimientos del desarrollo neonatal. Cuando se administró raloxifeno durante el periodo de preimplantación, se retrasó o interrumpió la implantación embrionaria provocando una gestación prolongada y la reducción del tamaño de la camada; sin embargo, no afectó al desarrollo de las crías hasta el destete. Se realizaron estudios de teratología en conejos y ratas. En conejos se observaron abortos y un bajo índice de defectos del tabique ventricular (= 0,1 mg/kg) e hidrocefalia (= 10 mg/kg). En ratas se produjo retraso en el desarrollo fetal, alteraciones en las costillas y cavitación del riñón (= 1 mg/kg).

Raloxifeno es un potente antiestrógeno en el útero de las ratas y previene el crecimiento de tumores mamarios estrógeno-dependientes en ratas y ratones.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa anhidra
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460i)
Crospovidona
Hipromelosa (E464)
Fumarato de sodio y estearilo
Sílice coloidal anhidra (E551)
Poloxamer 407

Recubrimiento del comprimido:
Opadray 3F580010 blanco:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres PVC/PVCD-Aluminio.

Envases de 14, 28 y 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6 Precauciones especiales de eliminación Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/Badajoz, 2. Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Raloxifeno Combix 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79.479

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios