

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Raloxifeno Teva 60 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados de forma oval, marcados com o número “60” de um lado e “N” do outro lado do comprimido.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

No processo de decisão da escolha de raloxifeno ou de outras terapêuticas, incluindo estrogénios, para uma mulher pós-menopáusica, 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. Devido à natureza do processo desta doença, raloxifeno 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.

#### Doentes com compromisso renal:

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

#### Doentes com compromisso hepático:

Raloxifeno não deve ser utilizado em doentes com disfunção hepática (ver secção 4.3).

População pediátrica:

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

#### Modo de administração

Via oral.

O comprimido pode ser tomado a qualquer hora do dia independentemente das refeições.

### **4.3 Contra-indicações**

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

Não deve ser utilizado em mulheres que possam ficar grávidas.

História activa 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.

Raloxifeno não deve ser utilizado em doentes com sinais e 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 factor risco-benefício, em doentes em risco de fenómenos tromboembólicos venosos de qualquer etiologia. O tratamento com raloxifeno deve ser interrompido na eventualidade de doença ou de uma condição que leve a um período prolongado de imobilização. A interrupção deve efectuar-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 coronária cardíaca documentada ou com risco aumentado de acontecimentos coronários, o raloxifeno comparativamente com placebo não afectou 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 1,5 por cada 1000 mulheres por ano para placebo versus 2,2 por 1000 mulheres por ano para raloxifeno. Este dado deve ser considerado quando se prescrever raloxifeno a mulheres pós-menopáusicas com história de acidente vascular cerebral ou com outros factores 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 raloxifeno 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. Até que a segurança e eficácia tenham sido melhor avaliadas em doentes com disfunção hepática, não se recomenda o uso de raloxifeno neste grupo de doentes. 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 raloxifeno em doentes com cancro da mama não foi estudada adequadamente. Não existem dados disponíveis sobre o uso concomitante de raloxifeno e agentes utilizados no tratamento do cancro da mama inicial ou avançado. Assim, raloxifeno 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 co-administração de raloxifeno com estrogénios sistémicos é limitada, não se recomenda a sua utilização.

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

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

A distribuição sistémica do raloxifeno não é afectada pela administração simultânea de carbonato de cálcio ou antiácidos que contenham alumínio ou hidróxido de 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 raloxifeno 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 afecta o estado estacionário AUC 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 co-administrados incluíram: paracetamol, anti-inflamatórios não esteróides (tais como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e naproxeno), antibióticos orais, antagonistas H1, antagonistas H2 e benzodiazepinas. Não foram identificados efeitos clínicos relevantes da co-administração 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 raloxifeno.

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

O raloxifeno não deve ser co-administrado com a colestiramina (ou quaisquer outras resinas permutadoras de iões) porque este fármaco reduz significativamente a absorção e o ciclo enterohepático 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 afectadas, o raloxifeno pode ser administrado concomitantemente com a ampicilina.

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Raloxifeno só pode ser utilizado por mulheres pós-menopáusicas.

Raloxifeno 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 é excretado no leite materno. Por isso, não se pode recomendar o seu uso clínico em mulheres a amamentar. raloxifeno pode afectar o desenvolvimento da criança.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Raloxifeno não tem influência ou tem influência desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### a. Resumo do perfil de segurança

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

##### b. Resumo tabular de reacções adversas

A tabela em baixo mostra as reacções adversas e frequências observadas em estudos de tratamento e prevenção envolvendo mais de 13.000 mulheres pós-menopáusicas, juntamente com as reacções adversas provenientes de notificações pós-comercialização. A duração do tratamento nestes estudos variou entre 6 e 60 meses. A maior parte das reacções 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 cardíaca coronária estabelecida (DCC) ou com risco aumentado de DCC, 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 reacção adversa, ocorreu em 10,7 % das 581 doentes tratadas com raloxifeno 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 raloxifeno e em 11,1 % de 2.576 doentes tratadas com placebo.

Utilizou-se a seguinte convenção para classificação das reacções adversas: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b><br><i>Pouco frequentes:</i> Trombocitopenia <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b><br><i>Frequentes:</i> Cefaleias, incluindo enxaqueca <sup>a</sup><br><i>Pouco frequentes:</i> Acidentes vasculares cerebrais fatais                                                                                                                                                   |
| <b>Vasculopatias</b><br><i>Muito frequentes:</i> Vasodilatação (afrontamentos)<br><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 <sup>a</sup> |
| <b>Doenças gastrointestinais</b><br><i>Muito frequentes:</i> Sintomas gastrointestinais <sup>a</sup> tais como náuseas, vômitos, dor abdominal, dispepsia                                                                                                                                                               |
| <b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b><br><i>Frequentes:</i> Erupção cutânea <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b><br><i>Frequentes:</i> câibras nas pernas                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b><br><i>Frequentes:</i> Sintomas ligeiros relacionados com a mama <sup>a</sup> , tais como dor, aumento de volume e sensibilidade                                                                                                                                            |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b><br><i>Muito frequentes:</i> Síndrome gripal<br><i>Frequentes:</i> Edema periférico.                                                                                                                                                                   |
| <b>Exames complementares de diagnóstico</b><br><i>Muito frequentes:</i> Aumento da tensão arterial <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                         |

<sup>a</sup> 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 raloxifeno (estudos clínicos para a prevenção da osteoporose, 2 a 8 anos pós-menopausa, 24,3 % raloxifeno e 18,2 % placebo; estudos clínicos para o tratamento da osteoporose, idade média 66 anos, 10,6 % raloxifeno e 7,1 % placebo). Esta reacção 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 raloxifeno 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 reacção adversa observada foi câibras nas pernas (5,5 % para o raloxifeno e 1,9 % para o placebo nos estudos de prevenção e 9,2 % para o raloxifeno 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 raloxifeno 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. Esta alteração foi o edema periférico, o qual ocorreu na população de prevenção com uma incidência de 3,1 % com raloxifeno e 1,9 % com placebo; e na população de tratamento ocorreu com uma incidência de 7,1 % com raloxifeno 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 notificado 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 eventos coronários, ocorreu uma reacção adversa adicional, coleditiase, 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, raloxifeno ( $n = 317$ ) foi comparado com terapêutica hormonal de substituição (THS) combinada contínua ( $n = 110$ ) ou com THS 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 THS.

#### Notificação de suspeitas de reacções adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

Nalguns estudos clínicos, foram administradas doses diárias até 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 Selectivo do Receptor do Estrogénio. Código ATC: G03XC01.

#### Mecanismo de acção e Efeitos farmacodinâmicos

Como modulador selectivo do receptor do estrogénio (SERM), o raloxifeno tem actividades selectivas agonistas ou antagonistas sobre os tecidos que respondem ao estrogénio. Actua 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 receptores 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 recentes sugerem que o receptor 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 fractura. 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 factores 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 fina; 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, raloxifeno reduz a incidência de fracturas vertebrais, preserva a massa óssea e aumenta a densidade mineral óssea (BMD).

Com base nestes factores de risco, a prevenção da osteoporose com está indicada para as mulheres no período raloxifeno 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 seu elevado período de risco para as fracturas osteoporóticas durante a sua vida. Da mesma maneira raloxifeno 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 fracturas vertebrais, sem tomar em consideração a BMD.

i) Incidência de fracturas: Num estudo com 7.705 mulheres pós-menopáusicas com uma idade média de 66 anos e com osteoporose ou osteoporose com uma fractura existente, o tratamento com raloxifeno durante 3 anos reduziu a incidência de fracturas vertebrais em 47 % (RR 0,53; CI 0,35; 0,79;  $p < 0,001$ ) e 31 % (RR 0,69; CI 0,56; 0,86;  $p < 0,001$ ) respectivamente. Quarenta e cinco mulheres com osteoporose ou 15 mulheres com osteoporose com uma fractura existente, necessitariam de ser tratadas com raloxifeno durante três anos de maneira a prevenir uma ou mais fracturas vertebrais. O tratamento com raloxifeno durante 4 anos reduziu a incidência de fracturas 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 fractura existente, respectivamente. No 4º ano apenas, raloxifeno reduziu o risco de novas fracturas em 39 % (RR 0,61, CI 0,43, 0,88). Não ficou demonstrado um efeito sobre as fracturas 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 fracturas clínicas em geral foram avaliadas como objectivo secundário. Raloxifeno reduziu a incidência de fracturas clínicas vertebrais em cerca de 35 % comparativamente com placebo (HR 0,65, CI 0,47 0,89). Estes resultados podem ter sido afectados pelas diferenças iniciais entre os grupos na Densidade Mineral Óssea (BMD) e nas fracturas vertebrais. Não se verificaram diferenças entre os grupos de tratamento no que se refere à incidência de novas fracturas não vertebrais. Ao longo de todo o estudo foi permitido o uso concomitante de outras medicações com acção no osso.

ii) Densidade Mineral Óssea (BMD): A eficácia do raloxifeno, 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 raloxifeno e cálcio ou placebo com suplemento de cálcio. Num desses estudos, as mulheres tinham sido previamente hysterectomizadas. Raloxifeno 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 raloxifeno até 7 anos. Nos estudos de prevenção a percentagem de indivíduos que sofreram um aumento ou uma diminuição na densidade mineral óssea (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: Raloxifeno e os estrogénios afectam, de modo similar, a reconstrução óssea e o metabolismo do cálcio. Raloxifeno 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 raloxifeno 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 fracturas.

#### *b) Efeitos sobre o metabolismo lipídico e risco cardiovascular*

Estudos clínicos mostraram que uma dose diária de raloxifeno de 60 mg, diminui 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 raloxifeno diminuiu o fibrinogénio (6,71 %). No estudo de tratamento da osteoporose, um número significativamente menor de doentes tratadas com raloxifeno, necessitaram de iniciar uma terapêutica hipolipidémica comparativamente com placebo.

A terapêutica com raloxifeno durante 8 anos não afectou significativamente o risco cardiovascular em doentes admitidas no estudo de tratamento da osteoporose. De igual modo no estudo RUTH, o raloxifeno não afectou 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 dum fenómeno troboembólico foi maior nos primeiros quatro meses de tratamento.

*c) Efeitos no endométrio e no pavimento pélvico*

Em estudos clínicos, raloxifeno 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 raloxifeno 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 raloxifeno, 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 raloxifeno, não foram diferentes das da linha de base. Não houve diferença entre as mulheres tratadas com raloxifeno 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 raloxifeno 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*

Raloxifeno não estimula o tecido mamário. Em todos os estudos clínicos controlados com placebo, raloxifeno 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 raloxifeno 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 receptores dos estrogénios (ER) positivos em 79 % (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Raloxifeno não tem qualquer efeito no risco de cancro da mama de receptor de estrogénio negativo. Estas observações suportam a conclusão de que o raloxifeno não possui actividade 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 glucuronização 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 detectados 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 enterohepática, resultando numa semi-vida plasmática de 27,7 horas.

Os resultados de doses orais únicas de raloxifeno são predictivas 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**

Compromisso 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.

Compromisso hepático - a farmacocinética de uma dose única de raloxifeno em doentes com cirrose e compromisso hepático 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 reactivos à estimulação hormonal. Ao contrário da grande reactividade dos ovários neste modelo de roedores, o ovário humano após a menopausa é muito pouco reactivo 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 afectado. Efectuaram-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 ( $\geq 10$  mg/Kg). Nos ratos ocorreu atraso no desenvolvimento fetal, costelas ondulantes e cavitação renal ( $\geq 1$  mg/Kg).

O raloxifeno é um potente anti-estrogénio 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:

Amido de milho pré-gelificado  
Estearato de magnésio  
Povidona (K30)  
Sílica coloidal anidra  
Celulose microcristalina, siliciada

#### Revestimento do comprimido:

Polidextrose (E1200)  
Dióxido de titânio (E171)  
Hipromelose (E464)  
Macrogol 4000

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de Alumínio-PVC/PVdC transparente. Tamanho de embalagem: 14, 28 e 84 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem

Holanda

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

EU/1/10/627/001-003

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

Data da primeira autorização: 29 de abril de 2010

Data da primeira renovação: 06 de fevereiro de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13, 4042 Debrecen  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Holanda

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O calendário de submissão do RPS para o Raloxifeno Teva deve seguir o calendário de submissão de RPS para o medicamento de referência.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Raloxifeno Teva 60 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de raloxifeno

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir o comprimido inteiro.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/627/001 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/627/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/627/003 84 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Raloxifeno Teva 60 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS<br/>CONTENTORAS</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1. NOME DO MEDICAMENTO</b> |
|-------------------------------|

Raloxifeno Teva 60 mg comprimidos revestidos por película  
cloridrato de raloxifeno

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

Teva B.V.

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. PRAZO DE VALIDADE</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DO LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OUTRAS</b> |
|------------------|

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Raloxifeno Teva 60 mg comprimidos revestidos por película** Cloridrato de raloxifeno

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Raloxifeno Teva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Raloxifeno Teva
3. Como tomar Raloxifeno Teva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Raloxifeno Teva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Raloxifeno Teva e para que é utilizado**

Raloxifeno Teva é utilizado no tratamento e na prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. Raloxifeno Teva reduz o risco de fracturas vertebrais em mulheres com osteoporose pós-menopausa. Não foi observada uma redução no risco de fracturas da anca.

Como funciona o Raloxifeno Teva

Raloxifeno Teva pertence a um grupo de medicamentos não hormonais designados por moduladores selectivos do receptor do estrogénio (SERMs). Quando uma mulher atinge a menopausa, o nível da hormona sexual feminina estrogénio, diminui. Raloxifeno Teva imita alguns dos efeitos úteis do estrogénio após a menopausa.

A osteoporose é uma doença que leva os seus ossos a tornarem-se finos e frágeis - esta doença é especialmente comum nas mulheres após a menopausa. Embora ao princípio possa não haver sintomas, a osteoporose torna-a mais susceptível de partir algum osso, especialmente na coluna, ancas e pulsos e pode causar dores nas costas, perda de peso e curvatura das costas.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Raloxifeno Teva**

##### **Não tome Raloxifeno Teva:**

- Se tem alergia ao raloxifeno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se ainda houver alguma possibilidade de engravidar, Raloxifeno Teva pode prejudicar o seu feto.
- Se está a ser tratada ou tiver sido tratada a coágulos sanguíneos (trombose de uma veia profunda, embolismo pulmonar e trombose da veia central da retina).
- Se sofrer de doença do fígado (exemplos de doença do fígado incluem cirrose, compromisso hepático ligeira ou icterícia colestática).
- Se tiver alguma hemorragia vaginal inexplicada. Esse facto deve ser esclarecido pelo seu médico.

- Se tiver cancro do útero activo, pois não existe experiência suficiente com a utilização de Raloxifeno Teva em mulheres com esta doença.
- Se tiver problemas renais graves.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Raloxifeno Teva:

- Se está imobilizada há algum tempo, como por exemplo, estar dependente de uma cadeira de rodas, necessitar de internamento hospitalar ou ter que ficar na cama enquanto recupera de uma operação ou uma doença inesperada.
- Se está a fazer qualquer terapêutica oral com estrógenios.
- Se sofrer de cancro da mama, pois não existe experiência suficiente do uso de Raloxifeno Teva em mulheres com esta doença.
- Se tiver tido um acidente vascular cerebral (ex: trombose) ou se o seu médico lhe tiver dito que está em risco elevado de ter um.
- Se tem problemas de fígado, uma vez que a experiência em pessoas com problemas de fígado é insuficiente. Se tem problemas de fígado e o seu médico ainda recomendar o tratamento, é possível que tenha que fazer análises de sangue durante o tratamento.

É pouco provável que Raloxifeno Teva cause hemorragia vaginal. Assim, qualquer hemorragia vaginal que ocorra enquanto está a tomar Raloxifeno Teva será inesperada. O seu médico deverá investigar este facto.

Raloxifeno Teva não trata os sintomas da pós-menopausa, tais como afrontamentos.

Raloxifeno Teva diminui o colesterol total e o LDL (“mau”) colesterol. De uma maneira geral, não altera os triglicéridos ou o HDL (“bom”) colesterol. No entanto, se tomou estrogénios no passado e teve grandes aumentos nos triglicéridos, deve falar com o seu médico antes de tomar Raloxifeno Teva.

### **Outros medicamentos e Raloxifeno Teva**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se estiver a tomar medicamentos digitálicos para o coração ou anticoagulantes, como a varfarina, para tornar o sangue mais fluido, o seu médico pode necessitar de ajustar a dose destes medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar colestiramina, utilizado principalmente como um medicamento para diminuir os lípidos.

### **Gravidez e aleitamento**

Raloxifeno Teva é apenas para ser utilizado por mulheres na fase de pós-menopausa e não deve ser tomado por mulheres que podem ainda engravidar. Raloxifeno Teva pode afectar o seu feto. Não tome Raloxifeno Teva se estiver a amamentar pois pode ser excretado no leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Raloxifeno Teva não tem efeitos ou tem efeitos desprezíveis sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como tomar Raloxifeno Teva**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Não interessa a que horas do dia toma o seu comprimido, mas se tomar o comprimido à mesma hora todos os dias, isso ajudá-la-á a lembrar-se de o tomar. Pode tomá-lo com ou sem alimentos.

Os comprimidos são apenas para administração oral.  
Engula o comprimido inteiro. Se desejar pode beber um copo de água a acompanhar.

O seu médico indicar-lhe-á durante quanto tempo deverá continuar a tomar Raloxifeno Teva. O médico também pode aconselhá-la a tomar suplementos de cálcio e de vitamina D.

### **Se tomar mais Raloxifeno Teva do que deveria**

Informe o seu médico ou farmacêutico. Se tomar mais Raloxifeno Teva do que deveria poderá sentir câibras nas pernas e tonturas.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Raloxifeno Teva**

Tome um comprimido assim que se lembrar e continue a tomá-los como antes.  
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Raloxifeno Teva**

Deve falar primeiro com o seu médico.  
É importante que continue a tomar Raloxifeno Teva enquanto o seu médico prescrever este medicamento. Raloxifeno Teva pode tratar ou prevenir a sua osteoporose apenas se continuar a tomar os comprimidos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários observados com Raloxifeno Teva foi ligeira.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 utilizadores)

- Aforntamentos (vasodilatação).
- Síndrome gripal.
- Sintomas gastrointestinais tais como náuseas, vómitos, dor abdominal e perturbação da digestão.
- Aumento da pressão arterial.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 utilizadores)

- Dor de cabeça, incluindo enxaqueca.
- Câimbras nas pernas.
- Inchaço das mãos, pés e pernas (edema periférico).
- Pedras na vesícula.
- Erupção na pele.
- Sintomas ligeiros relacionados com a mama, tais como dor, aumento de volume e sensibilidade.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 utilizadores)

- Risco aumentado de coágulos sanguíneos nas pernas (trombose da veia profunda).
- Risco aumentado de coágulos sanguíneos no pulmão (embolia pulmonar).
- Risco aumentado de coágulos no olho (trombose da veia central da retina).
- Pele vermelha e sensível em redor da veia (tromboflebite venosa superficial).
- Coágulos de sangue nas artérias (p. ex.: acidente vascular cerebral, incluindo um risco aumentado de morte por acidente vascular cerebral)
- Diminuição do número de plaquetas no sangue



Em casos raros, os níveis sanguíneos das enzimas hepáticas podem aumentar durante o tratamento com Raloxifeno Teva.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Raloxifeno Teva**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Raloxifeno Teva**

- A substância activa é cloridrato de raloxifeno. Cada comprimido revestido por película contém 60 mg cloridrato de raloxifeno, equivalente a 56 mg de raloxifeno.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: amido de milho pré-gelificado, estearato de magnésio, povidona (K30), sílica coloidal anidra e celulose microcristalina siliciada.  
Revestimento do comprimido: povidone (E1200), dióxido de titânio (E171), hipromelose (E464), macrogol 4000.

### **Qual o aspecto de Raloxifeno Teva e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película são brancos a esbranquiçados de forma oval e marcados com o número “60” de um lado e “N” do outro lado.

Raloxifeno Teva 60 mg está disponível em embalagens de 14, 28 e 84 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução:  
Teva B.V.  
Swensweg 5

2031GA Haarlem  
Holanda

Fabricantes:  
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,  
4042 Debrecen,  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
Postbus 552,  
2003 RN Haarlem  
Holanda

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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