



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3287**

BUENOS AIRES, 04 JUN 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018682-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EVISTA / CLORHIDRATO DE RALOXIFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 60 mg, aprobada por Certificado Nº 46.956.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3287**

Que a fojas 241 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EVISTA / CLORHIDRATO DE RALOXIFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg, aprobada por Certificado Nº 46.956 y Disposición Nº 1808/98, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 169 a 190, 192 a 213 y 215 a 236.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1808/98 los prospectos autorizados por las fojas 169 a 190, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3287**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.956 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

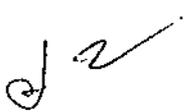
EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018682-12-5

DISPOSICIÓN Nº

js

3287


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3287**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.956 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EVISTA / CLORHIDRATO DE RALOXIFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg.-

§

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1808/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001288-98-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5550/12.-	Prospectos de fs. 169 a 190, 192 a 213 y 215 a 236, corresponde desglosar de fs. 169 a 190.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización N° 46.956 en la Ciudad de Buenos Aires,

04 JUN 2013

a los días.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-018682-12-5

DISPOSICIÓN N°

js

3287

DR OTTO A. DR SINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ds

3287



(Proyecto de Prospecto)

EVISTA®
CLORHIDRATO DE RALOXIFENO
Comprimidos recubiertos

Industria Brasileira.

Venta bajo receta

ADVERTENCIA: AUMENTO DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y MUERTE POR ACCIDENTE CEREBROVASCULAR.

- Se informó un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con EVISTA (ver *Advertencias y Precauciones*). Las mujeres con tromboembolismo venoso activo o antecedentes de tromboembolismo venoso no deberán tomar EVISTA (ver *Contraindicaciones*).
- Se observó un aumento del riesgo de muerte por accidente cerebrovascular en un estudio en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria documentada o aumento del riesgo de eventos coronarios mayores. Considerar la relación riesgo-beneficio en mujeres con riesgo de accidente cerebrovascular (ver *Advertencias y Precauciones*).

FORMULA

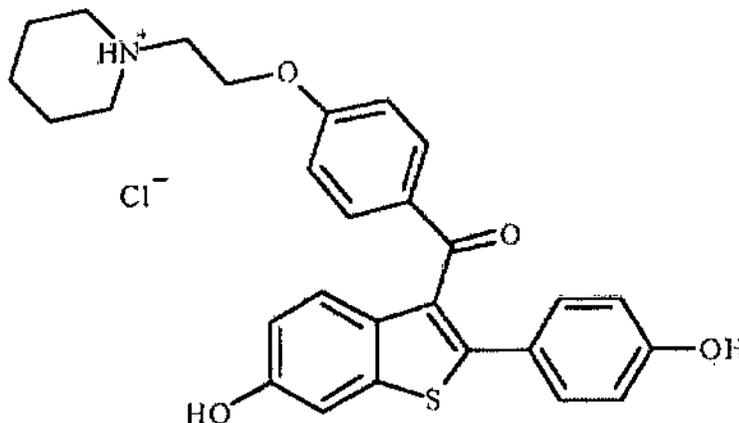
Cada comprimido recubierto de EVISTA contiene:

Clorhidrato de raloxifeno60 mg

Excipientes (povidona, polisorbato 80, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, crospovidona, estearato de magnesio, mezcla de color blanco (con dióxido de titanio)).

DESCRIPCIÓN

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



3287



El nombre químico es clorhidrato de [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tíen-3-il]-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-metanona. El clorhidrato (HCl) de raloxifeno tiene la fórmula empírica $C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$, que corresponde a un peso molecular de 510,05. El HCl de raloxifeno es un sólido blanquecino a amarillo pálido muy ligeramente soluble en agua.

EVISTA se presenta en comprimidos para administración oral. Cada comprimido de EVISTA contiene 60 mg de HCl de raloxifeno, que es el equivalente molar de 55,71 mg de base libre.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno.

Código ATC: G03XC

INDICACIONES

Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

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

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

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

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

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

El efecto en la reducción de la incidencia de cáncer de mama se demostró en un estudio en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama con una duración planificada de 5 años y una mediana de seguimiento de 4,3 años. El 27% de las participantes recibió la medicación durante 5 años. Se desconocen los efectos a largo plazo y la duración del tratamiento recomendada.

Se define alto riesgo de cáncer de mama como por lo menos una biopsia de mama que revele carcinoma lobular in situ (CLIS) o hiperplasia atípica, uno o más familiares de primer grado con cáncer de mama, o riesgo de cáncer de mama previsto a 5 años $\geq 1,66\%$ (basado en el modelo de Gail modificado). Entre los factores incluidos en el modelo de Gail modificado se encuentran los siguientes: edad, número de familiares de primer grado con cáncer de mama, número de biopsias de mama, edad a la menarca, nuliparidad o edad al primer nacimiento vivo. Actualmente no existe un hallazgo clínico o prueba individual que pueda cuantificar con certeza el riesgo de cáncer de mama.

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

EVISTA no elimina el riesgo de cáncer de mama. Las pacientes deberán realizar exámenes de mamas y mamografías antes de iniciar EVISTA y deberán continuar realizando exámenes de mamas y mamografías en forma periódica de acuerdo con la buena práctica médica antes de iniciar el tratamiento con EVISTA.

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

CDS18OCT06 v1.2 (11MAR13)

ROMINA LAURINO CONFIDENCIAL
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Página 2 de 22



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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Farmacología Clínica:

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

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

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

Tanto en los estudios de tratamiento como de prevención de la osteoporosis, el tratamiento con EVISTA produjo supresión sistemática y estadísticamente significativa de la resorción ósea y formación ósea, reflejada por los cambios en los marcadores séricos y urinarios de recambio óseo (por ej., fosfatasa alcalina específica del hueso, osteocalcina, y productos de degradación del colágeno). La supresión de los marcadores de recambio óseo fue evidente a los 3 meses y persistió a lo largo de períodos de observación de 36 meses y 24 meses.

En un estudio de cinética del radiocalcio abierto, de 31 semanas de duración, 33 mujeres posmenopáusicas tempranas fueron aleatorizadas a tratamiento con EVISTA 60 mg una vez al día, terapia cíclica con estrógeno/progestina (0,625 mg diarios de estrógenos conjugados con 5 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante las primeras 2



semanas de cada mes [terapia hormonal]), o ningún tratamiento. El tratamiento con EVISTA o la terapia hormonal estuvieron asociados con reducción de la resorción ósea y un cambio positivo en el balance de calcio (-82 mg Ca/día y +60 mg Ca/día, respectivamente, para EVISTA y -162 mg Ca/día y +91 mg Ca/día, respectivamente, para la terapia hormonal).

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

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

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

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

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

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

-Metabolismo — Se determinaron la biotransformación y la disposición del raloxifeno en humanos después de la administración oral de raloxifeno marcado con ^{14}C . El raloxifeno experimenta metabolismo de primer paso extenso en conjugados glucurónidos: raloxifeno-4'-glucurónido, raloxifeno-6-glucurónido, y raloxifeno-6, 4'-diglucurónido. No se detectaron otros metabolitos, lo que constituye una sólida prueba de que el raloxifeno no es metabolizado por las vías del citocromo P450. El raloxifeno no conjugado representa menos del 1% del material radiomarcado total en plasma. Las fases logarítmicas lineales terminales de las curvas de la concentración plasmática para el raloxifeno y los glucurónidos en general son paralelas. Esto coincide con la interconversión del raloxifeno y los metabolitos glucurónidos.

Después de la administración intravenosa, el raloxifeno se elimina a una tasa que se aproxima al flujo sanguíneo hepático. La depuración oral aparente es de 44,1 L/kg·h. La interconversión del raloxifeno y sus conjugados glucurónidos se produce mediante

metabolismo sistémico reversible y ciclo enterohepático, lo que prolonga su vida media de eliminación del plasma a 27,7 horas después de la administración oral.

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

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

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

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

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

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

^c Rango de vida media observada.

Poblaciones especiales

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

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

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

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



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

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

Interacciones farmacológicas

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

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

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

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

diferencias apreciables en las concentraciones plasmáticas de raloxifeno [ver *Interacciones*].

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

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

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

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

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

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

-Carcinogénesis — En un estudio de carcinogenicidad de 21 meses en ratones hubo un aumento en la incidencia de tumores de ovario en hembras que recibieron de 9 a 242 mg/kg, que incluyeron tumores benignos y malignos de células de la granulosa/teca y tumores benignos de células epiteliales. En este grupo, la exposición sistémica (AUC) del raloxifeno fue de 0,3 a 34 veces la observada en mujeres posmenopáusicas que reciben una dosis de 60 mg. También hubo un aumento en la incidencia de tumores de células intersticiales testiculares y adenomas y adenocarcinomas de próstata en ratones macho que recibieron 41 ó 210 mg/kg (4,7 ó 24 veces el AUC en humanos) y de leiomioblastoma prostático en ratones macho que recibieron 210 mg/kg.

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

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

-Deterioro de la fertilidad — Cuando se administraron dosis diarias ≥ 5 mg/kg ($\geq 0,8$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2) a ratas macho y hembra antes del apareamiento y durante el mismo, no se produjeron embarazos. En ratas macho, dosis diarias de hasta 100 mg/kg (16 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2) durante por lo menos 2 semanas no afectaron la producción ni la calidad de los espermatozoides ni la función reproductiva. En ratas hembra, con dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día (0,02 a 1,6 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2), el raloxifeno interrumpió los ciclos estrales e inhibió la ovulación. Estos efectos

3287



del raloxifeno fueron reversibles. En otro estudio en ratas en el cual se administró raloxifeno durante el período preimplantación en dosis $\geq 0,1$ mg/kg ($\geq 0,02$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2), el raloxifeno retrasó e interrumpió la implantación de los embriones, lo que produjo gestación prolongada y reducción en el tamaño de la cría. Los efectos sobre la reproducción y el desarrollo observados en animales coinciden con la actividad del raloxifeno en el receptor de estrógeno.

Toxicología y/o farmacología en animales

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

Los exámenes histológicos del hueso de ratas y monos tratados con raloxifeno no revelaron evidencia de hueso reticular, fibrosis medular, o defectos de mineralización.

Estos resultados coinciden con los datos de los estudios de la cinética del radiocalcio y marcadores del metabolismo óseo en humanos, y con la acción de EVISTA como antirresortivo óseo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

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

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

Recomendaciones de suplementos de calcio y vitamina D

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

3287



CONTRAINDICACIONES

Tromboembolismo venoso

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

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

EVISTA está contraindicado en el embarazo, en mujeres que puedan quedar embarazadas, y en mujeres que amamantan [ver *Uso en poblaciones específicas*]. EVISTA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se lo usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se deberá informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

En estudios realizados en conejos se produjeron abortos y una baja incidencia de anomalías cardíacas fetales (defectos del septo ventricular) en conejos con dosis $\geq 0,1$ mg/kg ($\geq 0,04$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2), e hidrocefalia en fetos con dosis ≥ 10 mg/kg (≥ 4 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2). En estudios realizados en ratas, se observaron retraso del desarrollo fetal y anomalías del desarrollo (costillas onduladas, cavitación del riñón) con dosis ≥ 1 mg/kg ($\geq 0,2$ veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2). El tratamiento de ratas con dosis de 0,1 a 10 mg/kg (0,02 a 1,6 veces la dosis en humanos sobre la base del área de superficie, mg/m^2) durante la gestación y la lactancia produjo efectos que incluyeron retraso e interrupción del parto; disminución de la sobrevivencia neonatal y alteración del desarrollo físico; reducciones en el crecimiento específicas por sexo y edad y cambios en el contenido de hormona hipofisaria; y disminución del tamaño del compartimiento linfático de la cría. Con raloxifeno a una dosis de 10 mg/kg se interrumpió el parto, lo cual produjo morbilidad materna y de la cría. Los efectos en la cría adulta (4 meses de edad) incluyeron hipoplasia uterina y reducción de la fertilidad; sin embargo, no se observó patología ovárica o vaginal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En un estudio diseñado para determinar el efecto del tratamiento con raloxifeno sobre la incidencia de eventos coronarios y cáncer de mama invasivo, en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria documentada o con factores de riesgo para desarrollarla, se registró un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular fatal (59 casos con raloxifeno y 39 casos con placebo) "Razón de riesgo" 1,49/IC 95% 1-2,24 / Aumento del RA 0,7 por cada 1000 mujeres/año) y tromboembolismo venoso (103 casos con raloxifeno vs 71 casos con placebo "Razón de riesgo" 1,44/IC 95% 1,06-1,95 / Aumento del riesgo absoluto de 1,2 por cada 1000 mujeres/año) al compararlo contra placebo.

Los beneficios del raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo y fracturas vertebrales deben evaluarse frente al riesgo aumentado de accidente cerebrovascular fatal y tromboembolismo venoso.

3287



Enfermedad cardiovascular

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

Uso en mujeres premenopáusicas

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

Insuficiencia hepática

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

Terapia estrogénica concomitante

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

Antecedentes de hipertrigliceridemia durante el tratamiento con estrógenos

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

Insuficiencia renal

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

Antecedentes de cáncer de mama

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

Uso en hombres

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

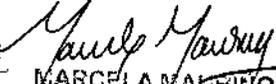
Sangrado uterino inexplicable

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

Anormalidades en las mamas

CDS18OCT06 v1.2 (11MAR13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MATRINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

Página 10 de 22

φ 2



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

Interacciones:

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

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

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

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

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

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

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

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



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

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

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

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

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

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

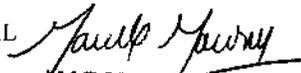
Las reacciones adversas frecuentes consideradas relacionadas con el tratamiento con EVISTA fueron oleadas de calor y calambres en las piernas. Las oleadas de calor ocurrieron en alrededor de una de cada 10 pacientes tratadas con EVISTA y se informaron con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses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

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

El tratamiento se interrumpió debido a una reacción adversa en el 11,4% de 581 mujeres tratadas con EVISTA y en el 12,2% de 584 mujeres tratadas con placebo. Las tasas de

d


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

CONFIDENCIAL 
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

3287



discontinuación por oleadas de calor no difirieron significativamente entre los grupos tratados con EVISTA y con placebo (1,7% y 2,2%, respectivamente).

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

La Tabla 2 lista las reacciones adversas que ocurrieron ya sea en el tratamiento de la osteoporosis o en cinco estudios de prevención controlados con placebo con una frecuencia $\geq 2,0\%$ en cualquiera de los grupos y en más mujeres tratadas con EVISTA que con placebo. Se presentan las reacciones adversas sin atribución de la causalidad. En su mayoría, las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios fueron leves y por lo general no requirieron la interrupción del tratamiento.

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

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

d r

3287



Edema periférico	5,2	4,4	3,3	1,9
<i>Sistema musculoesquelético</i>				
Artralgia	15,5	14,0	10,7	10,1
Mialgia	A	A	7,7	6,2
Artritis	A	A	4,0	3,6
Trastorno tendinoso	3,6	3,1	A	A
<i>Sistema nervioso</i>				
Depresión	A	A	6,4	6,0
Insomnio	A	A	5,5	4,3
Vértigo	4,1	3,7	A	A
Neuralgia	2,4	1,9	B	B
Hipoestesia	2,1	2,0	B	B
<i>Sistema respiratorio</i>				
Sinusitis	7,9	7,5	10,3	6,5
Rinitis	10,2	10,1	A	A
Bronquitis	9,5	8,6	A	A
Faringitis	5,3	5,1	7,6	7,2
Aumento de la tos	9,3	9,2	6,0	5,7
Neumonía	A	A	2,6	1,5
Laringitis	B	B	2,2	1,4
<i>Piel y anexos</i>				
Erupción	A	A	5,5	3,8
Sudación	2,5	2,0	3,1	1,7
<i>Sentidos especiales</i>				
Conjuntivitis	2,2	1,7	A	A
<i>Aparato urogenital</i>				
Vaginitis	A	A	4,3	3,6
Infección de las vías urinarias	A	A	4,0	3,9
Cistitis	4,6	4,5	3,3	3,1
Leucorrea	A	A	3,3	1,7
Trastorno uterino ^{b,c}	3,3	2,3	A	A
Trastorno endometrial ^b	B	B	3,1	1,9
Hemorragia vaginal	2,5	2,4	A	A
Trastorno de las vías urinarias	2,5	2,1	A	A

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

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

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

3287



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

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

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

^a Estos datos provienen de estudios ciegos y abiertos.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Experiencia post-comercialización

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

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

SOBREDOSIS

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

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

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

No existe antídoto específico para el raloxifeno.

3287



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

Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases por 28 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud .Certificado N° 46956

CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO (15°C-30°C) al abrigo de la luz y el calor excesivo. No congelar.

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

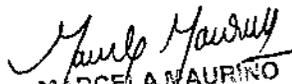
Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina).Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires.

Dirección Técnica: Dr. Livio Centanni. Farmacéutico y Lic. en CS. Químicas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Última actualización ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC ARGENTINA



328



Información para el paciente:

EVISTA®
CLORHIDRATO DE RALOXIFENO
Comprimidos recubiertos

Lea esta información antes de comenzar a tomar EVISTA® y cada vez que obtenga una nueva receta. La información puede haber cambiado. Esta información no reemplaza la consulta con su médico sobre su enfermedad o tratamiento. Consulte con su médico sobre EVISTA cuando comience a tomarlo y en los controles habituales.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EVISTA?

Durante el tratamiento con EVISTA pueden ocurrir efectos colaterales serios y con riesgo de vida, que incluyen coágulos de sangre y muerte por accidente cerebrovascular:

- Se informó un aumento del riesgo de coágulos de sangre en las piernas (trombosis venosa profunda) y los pulmones (embolia pulmonar) con EVISTA. Las mujeres que tienen o hayan tenido coágulos de sangre en las piernas, los pulmones, o los ojos no deberán tomar EVISTA.
- Las mujeres que hayan tenido un ataque cardíaco o estén en riesgo de un ataque cardíaco pueden tener mayor riesgo de morir por un accidente cerebrovascular durante el tratamiento con EVISTA.

1. Antes de comenzar a tomar EVISTA, informe a su médico si tuvo coágulos de sangre en las piernas, los pulmones o los ojos, un accidente cerebrovascular, un mini-accidente cerebrovascular (ataque isquémico transitorio), o tiene latidos cardíacos irregulares.

2. Deje de tomar EVISTA y comuníquese con su médico si tiene:

- Dolor en las piernas o sensación de calor en la parte inferior de las piernas (pantorrilla).
- Hinchazón de las piernas, las manos o los pies.
- Dolor de pecho repentino, falta de aire, o escupe sangre.
- Cambio repentino en la visión, como por ejemplo pérdida de la visión o visión borrosa.

3. Permanecer mucho tiempo quieta (por ejemplo sentada quieta durante un viaje largo en auto o en avión o reposo en cama tras una cirugía) puede aumentar su riesgo de coágulos de sangre. (Ver “¿Qué debo evitar si estoy tomando EVISTA?”)

¿Qué es EVISTA?

EVISTA es un tipo de medicamento de venta bajo receta denominado Modulador Selectivo del Receptor de Estrógeno (SERM). EVISTA es para mujeres posmenopáusicas y tiene más de un uso:

CDS18OCT06 v1.2 (11MAR13)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

CONFIDENCIAL


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA





- **Osteoporosis:** EVISTA trata y previene la osteoporosis ayudando a fortalecer los huesos y reduciendo la probabilidad de fracturas.
- **Cáncer de mama invasivo:** Si usted tiene osteoporosis o alto riesgo de cáncer de mama, puede usar EVISTA para reducir la probabilidad de tener cáncer de mama invasivo. EVISTA no eliminará por completo la posibilidad de tener cáncer de mama. Su médico puede estimar su riesgo de cáncer de mama preguntándole sobre sus factores de riesgo, que incluyen:
 - edad (envejecimiento).
 - antecedentes familiares de cáncer de mama en su madre, hermana, o hija.
 - antecedentes de biopsias de mama, especialmente una biopsia anormal.

Usted y su médico deberán hablar acerca de si el posible beneficio de EVISTA para reducir su posibilidad de tener cáncer de mama invasivo es mayor que sus posibles riesgos.

El uso de EVISTA no está indicado en mujeres premenopáusicas (mujeres que aún no tuvieron la menopausia).

¿Quién no deberá tomar EVISTA?

No tome EVISTA si:

- tiene o ha tenido coágulos de sangre en las piernas, los pulmones, o los ojos. Tomar EVISTA puede aumentar el riesgo de tener coágulos de sangre.
- está embarazada o podría quedar embarazada. EVISTA puede dañar al feto.
- está amamantando. Se desconoce si EVISTA pasa a la leche materna o qué efecto podría tener en el bebé.

¿Qué deberé informar a mi médico antes de tomar EVISTA?

EVISTA puede no ser el medicamento correcto para usted. Antes de tomar EVISTA, informe a su médico todas sus enfermedades, incluso si:

- tuvo coágulos de sangre en las piernas, los pulmones, o los ojos, un accidente cerebrovascular, un mini-accidente cerebrovascular (AIT/ataque isquémico transitorio), o un tipo de latidos cardíacos irregulares (fibrilación auricular).
- tuvo cáncer de mama. No se ha estudiado bien el uso de EVISTA en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.
- tiene problemas hepáticos o renales.
- recibió estrógenos anteriormente y tuvo un aumento importante de los triglicéridos (un tipo de grasa en la sangre).
- está embarazada, planea quedar embarazada, o está amamantando (ver “¿Quién no deberá tomar EVISTA?”).

Informe a su médico todos los medicamentos que usa, incluidos los de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas. Sepa qué medicamentos toma. Lleve una lista y muéstrele a su médico y farmacéutico cada vez que le receten un medicamento nuevo. En especial informe a su médico si usa:

- warfarina: Si usted recibe warfarina u otro medicamento para licuar la sangre (anticoagulante) del tipo cumarina, puede ser necesario que su médico le realice un análisis de sangre cuando tome EVISTA por primera vez o si necesita dejar de tomarlo. Los nombres de estos análisis incluyen "tiempo de protrombina" o "RIN". Puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis de warfarina o del anticoagulante del tipo cumarina.
- colestiramina
- estrógenos

EVISTA no deberá tomarse con colestiramina ni con estrógenos.

¿Cómo debo tomar EVISTA?

- Tome EVISTA exactamente como le indique su médico.
- Continúe tomando EVISTA durante el tiempo que le indique el médico. Se desconoce cuánto tiempo deberá continuar tomando EVISTA para reducir su posibilidad de desarrollar cáncer de mama invasivo.
- Es importante que solicite una nueva receta a tiempo para no quedarse sin medicamento.
- Tome un comprimido de EVISTA por día.
- Tome EVISTA a cualquier hora del día, con o sin alimentos.
- Para que le sea más fácil recordar que debe tomar EVISTA, puede ser mejor tomarlo aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Podrá recibir calcio y vitamina D simultáneamente con EVISTA. Es importante que reciba calcio y vitamina D, como le indicó su médico, para prevenir o tratar la osteoporosis.
- Si omite una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, saltee la dosis omitida y tome sólo la próxima dosis programada en forma regular. No tome dos dosis a la vez.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con EVISTA?

- Permanecer quieta durante mucho tiempo (como por ejemplo en viajes largos o estar en cama tras una cirugía) puede aumentar el riesgo de coágulos de sangre. EVISTA puede contribuir a este riesgo. Si es necesario que permanezca quieta durante mucho tiempo, hable con su médico sobre las maneras de reducir el riesgo de coágulos de sangre. En los viajes largos, levántese y camine periódicamente. Deje de tomar



EVISTA por lo menos 3 días antes de una cirugía planificada o antes de planear permanecer quieta durante mucho tiempo. Deberá comenzar a tomar EVISTA nuevamente cuando reanude sus actividades normales.

- Algunos medicamentos no deberán tomarse con EVISTA (ver “¿Qué deberé informar a mi médico antes de tomar EVISTA?”).

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de EVISTA?

Durante el tratamiento con EVISTA pueden ocurrir efectos colaterales serios y con riesgo de vida, que incluyen coágulos de sangre y muerte por accidente cerebrovascular:

- Se informó un aumento del riesgo de coágulos de sangre en las piernas (trombosis venosa profunda) y los pulmones (embolia pulmonar) con EVISTA. Las mujeres que tienen o hayan tenido coágulos de sangre en las piernas, los pulmones, o los ojos no deberán tomar EVISTA.
- Las mujeres que hayan tenido un ataque cardíaco o con riesgo de un ataque cardíaco pueden tener mayor riesgo de morir por un accidente cerebrovascular durante el tratamiento con EVISTA.

Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EVISTA?”

Los efectos colaterales más frecuentes de EVISTA son oleadas de calor, calambres en las piernas, hinchazón de los pies, los tobillos y las piernas, síndrome gripal, dolor articular, y sudores. Las oleadas de calor son más frecuentes durante los primeros 6 meses después de iniciado el tratamiento.

Estos no son todos los efectos colaterales de EVISTA. Informe a su médico cualquier efecto colateral que sea molesto o persistente. Consulte a su médico para obtener información sobre efectos colaterales.

¿Qué más debo saber sobre EVISTA?

- No use EVISTA para prevenir enfermedades cardíacas, un ataque cardíaco, o accidentes cerebrovasculares.
- Para recibir el calcio y la vitamina D que necesita, su médico le recomendará que cambie su dieta y/o tome suplementos de calcio y vitamina D. Su médico podrá recomendarle otras formas de tratar o prevenir la osteoporosis, además de tomar EVISTA y recibir el calcio y la vitamina D que necesita, que pueden incluir ejercicio regular, dejar de fumar, y reducir el consumo de alcohol.
- Las mujeres que tienen oleadas de calor pueden tomar EVISTA. EVISTA no trata las oleadas de calor, y puede causar oleadas de calor en algunas mujeres. (Ver “¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de EVISTA?”)
- No se halló que EVISTA cause sensibilidad o agrandamiento de las mamas. Si usted percibe algún cambio en las mamas, consulte a su médico para averiguar la causa. Antes y durante el tratamiento con EVISTA usted deberá realizar exámenes mamarios



y mamografías, como le indique su médico. Debido a que EVISTA no elimina la posibilidad de desarrollar cáncer de mama, es necesario que realice estos exámenes para detectar cualquier cáncer de mama lo antes posible.

- EVISTA no deberá producir manchado o sangrado de tipo menstrual. Si tiene sangrado vaginal, consulte a su médico para averiguar la causa. No se halló que EVISTA aumente el riesgo de cáncer de endometrio.
- En los estudios clínicos, las mujeres recibieron EVISTA durante períodos de hasta ocho años.

¿Cómo debo conservar EVISTA?

- Conserve EVISTA a una temperatura entre 15°C y 30°C.
- Mantenga EVISTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de EVISTA

A veces se recetan medicamentos para otras enfermedades que no están descritas en la Información para el paciente. No use EVISTA para una enfermedad para la cual no se lo indicó. No ofrezca EVISTA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede ser perjudicial para ellas.

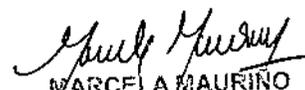
Esta información para el paciente es un resumen de la información más importante sobre EVISTA. Si desea más información sobre EVISTA, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cuáles son los componentes de EVISTA?

Componente activo: clorhidrato de raloxifeno

Componentes inactivos: povidona, polisorbato 80, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, crospovidona, estearato de magnesio, mezcla de color blanco (con dióxido de titanio).


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

