

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Optrauma 60 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene lactosa (149,40 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos blancos, de forma elíptica, con el código '4165' impreso.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Optrauma está indicado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Optrauma reduce de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas, pero no de fracturas de cadera.

En el momento de elegir entre Optrauma u otros tratamientos, incluyendo estrógenos, para una mujer posmenopáusica concreta, hay que tener en cuenta los síntomas de la menopausia, los efectos sobre los tejidos uterino y mamario, así como los riesgos y beneficios cardiovasculares (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido al día por vía oral; se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas. Debido a la naturaleza de la enfermedad, Optrauma está destinado a utilizarse como tratamiento a largo plazo.

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

*Pacientes de edad avanzada:*

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

*Insuficiencia renal:*

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

*Insuficiencia hepática:*

Optrauma no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3 y 4.4).

#### *Población pediátrica:*

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

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No se debe administrar a mujeres que pudieran quedar embarazadas (ver sección 4.6).

Antecedentes pasados o actuales de episodios tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina.

Insuficiencia hepática, incluyendo colestasis.

Insuficiencia renal grave.

Sangrado uterino inexplicable.

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

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

En un ensayo que incluyó mujeres posmenopáusicas que tenían enfermedad coronaria documentada o con alto riesgo de padecer acontecimientos coronarios, raloxifeno no modificó la incidencia de infarto de miocardio, hospitalización por síndrome coronario agudo, mortalidad global, incluyendo la mortalidad cardiovascular global o por ictus en comparación con placebo. Sin embargo, se observó un aumento en el número de muertes por ictus entre las mujeres que fueron asignadas a raloxifeno. La incidencia de mortalidad por ictus fue 2,2 por 1.000 mujeres/año para raloxifeno frente a 1,5 por 1.000 mujeres/año para placebo (ver sección 4.8). Este resultado debería tenerse en cuenta a la hora de prescribir raloxifeno a mujeres posmenopáusicas que tengan un historial de ictus u otros factores de riesgo de ictus que sean relevantes, tales como ataque isquémico transitorio o fibrilación auricular.

No existe evidencia de proliferación endometrial. La aparición de sangrado uterino durante el tratamiento con Optrauma es inesperada por lo que debe ser debidamente investigada por un especialista. Los dos diagnósticos más frecuentes asociados con sangrado uterino durante el tratamiento con raloxifeno fueron atrofia de endometrio y pólipos endometriales benignos. Se ha comunicado la aparición de pólipos endometriales benignos en un 0,9 % de las mujeres posmenopáusicas, tratadas con raloxifeno durante cuatro años, en comparación con un 0,3 % de las mujeres que recibieron placebo.

El raloxifeno se metaboliza fundamentalmente en el hígado. La administración de dosis únicas de raloxifeno a pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), produce concentraciones plasmáticas aproximadamente 2,5 veces superiores a las observadas en los controles. Este incremento se correlaciona con las concentraciones de bilirrubina total. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Optrauma en pacientes con insuficiencia hepática. Si se observa que los niveles de bilirrubina sérica total, gamma glutamil transferasa, fosfatasa alcalina, ALT y AST se elevan, estos parámetros se deberán monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento.

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

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

La influencia de la administración concomitante de otros medicamentos sobre las concentraciones plasmáticas de raloxifeno ha sido evaluada en los ensayos clínicos de prevención y tratamiento. Entre los fármacos frecuentemente coadministrados estaban paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (como ácido acetil salicílico, ibuprofeno y naproxeno), antibióticos orales, antagonistas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, y benzodiacepinas, no evidenciándose efectos clínicos relevantes de la coadministración de estos fármacos sobre las concentraciones plasmáticas de raloxifeno.

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Sólo deben utilizar Optruma las mujeres posmenopáusicas.

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

##### Lactancia

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### *a. Resumen del perfil de seguridad*

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

##### *b. Resumen tabulado de reacciones adversas*

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Término(s) basados en la experiencia post comercialización.

*c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.*

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

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

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

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

venosa superficial con una frecuencia de un 1 % en el grupo tratado con raloxifeno y de un 0,6 % en el grupo tratado con placebo.

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

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

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

Otro cambio observado que no era estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ), pero que mostró una tendencia significativa dependiente de la dosis, fue el edema periférico que apareció en los estudios de prevención con una incidencia del 3,1 % con Optruma y del 1,9 % con placebo. En los estudios de tratamiento se produjo con una incidencia del 7,1 % con Optruma y del 6,1 % con placebo. En el ensayo RUTH el edema periférico ocurrió en un 14,1 % de las pacientes tratadas con raloxifeno y en un 11,7 % de las pacientes tratadas con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo.

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

Se han notificado casos raros de incrementos moderados de la AST y/o ALT en los que no se puede descartar una relación causal con raloxifeno. Estos incrementos se detectaron con una frecuencia similar en las pacientes que recibieron placebo.

En un ensayo (RUTH) realizado en mujeres posmenopáusicas que tenían enfermedad coronaria documentada o con alto riesgo de acontecimientos coronarios, se ha observado una reacción adversa adicional de colelitiasis en un 3,3 % de las pacientes tratadas con raloxifeno y un 2,6 % de las pacientes tratadas con placebo. La diferencia en la tasa de colecistectomía no fue estadísticamente significativa para raloxifeno (2,3 %) frente a placebo (2,0 %).

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

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

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

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

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

No existe antídoto específico para el hidrocloruro de raloxifeno.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción y efectos Farmacodinámicos

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

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

#### *a) Efectos sobre el esqueleto*

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

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

i) Incidencia de fracturas. En un ensayo en 7.705 mujeres posmenopáusicas, con una media de edad de 66 años y con osteoporosis o con osteoporosis asociada a fractura, el tratamiento con Optruma, durante tres años, redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 47 % (RR 0,53; IC 0,35 a 0,79;  $p < 0,001$ ) y en un 31 % (RR 0,69; IC 0,56 a 0,86;  $p < 0,001$ ) respectivamente. El número de mujeres que es necesario tratar con Optruma durante tres años para prevenir una o más fracturas vertebrales es

de 45 en el caso de mujeres con osteoporosis o de 15 en el caso de mujeres con osteoporosis asociada a fractura. El tratamiento durante cuatro años con Optruma redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 46 % (RR 0,54, IC 0,38 a 0,75) y un 32 % (RR 0,68, IC 0,56 a 0,83) en pacientes con osteoporosis o con osteoporosis asociada a fractura, respectivamente. Sólo durante el cuarto año, Optruma redujo el riesgo de una nueva fractura vertebral en un 39 % (RR 0,61, IC 0,43 a 0,88). No se ha demostrado ningún efecto sobre las fracturas no vertebrales. Desde el cuarto hasta el octavo año, a las pacientes se les permitió el uso concomitante de bifosfonatos, calcitonina y flúor y todas las pacientes del ensayo recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

En el ensayo RUTH todas las fracturas clínicas fueron recogidas como variable secundaria. Optruma redujo la incidencia de las fracturas vertebrales clínicas en un 35 % comparado con placebo (HR 0,65, CI 0,47 a 0,89). Las diferencias basales en la DMO y fracturas vertebrales pueden haber distorsionado estos resultados. No hubo diferencias entre los diferentes grupos tratados en la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales. Durante toda la duración del ensayo se permitió el uso concomitante de otros fármacos activos en hueso.

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

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

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

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

*b) Efectos sobre el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular*

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

El tratamiento durante ocho años con Optruma, no afectó de forma significativa el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en las pacientes que participaron en el estudio de tratamiento de la osteoporosis. De manera similar, en el ensayo RUTH, raloxifeno no modificó la incidencia de infarto de miocardio, hospitalización por síndrome coronario agudo, ictus o mortalidad global, incluyendo la

mortalidad cardiovascular global, en comparación con placebo (ver sección 4.4 sobre el incremento en el riesgo de muerte por ictus).

El riesgo relativo de episodios tromboembólicos venosos, observado durante el tratamiento con raloxifeno, fue de 1,60 (IC 0,95 a 2,71) en comparación con placebo y de 1,0 (IC 0,3 a 6,2) en comparación con estrógenos o tratamiento hormonal sustitutivo. El riesgo de un episodio tromboembólico fue superior en los primeros cuatro meses de tratamiento.

*c) Efectos sobre el endometrio y sobre el suelo pélvico*

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

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

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis se midió anualmente el grosor del endometrio en un subgrupo de la población del estudio (1.644 pacientes) durante cuatro años. Las medidas del grosor del endometrio en las pacientes tratadas con Optruma no fueron diferentes de los valores iniciales después de cuatro años de tratamiento. No se observaron diferencias en la incidencia de sangrado vaginal (manchado) o flujo vaginal entre las mujeres tratadas con Optruma y las que recibieron placebo. Fueron necesarias menos intervenciones quirúrgicas por prolápso uterino en las mujeres tratadas con Optruma que en las que recibieron placebo. Los datos de seguridad después de tres años sugieren que el tratamiento con raloxifeno no aumenta ni la relajación, ni la cirugía del suelo pélvico.

Después de cuatro años de tratamiento con raloxifeno no se incrementaron los riesgos de cáncer de endometrio ni de ovario. Se ha comunicado la aparición de pólipos endometriales benignos en un 0,9 % de las mujeres posmenopáusicas, tratadas con raloxifeno durante cuatro años, en comparación con un 0,3 % de las mujeres que recibieron placebo.

*d) Efectos sobre el tejido mamario*

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

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

*e) Efectos sobre la función cognitiva*

No se han observado reacciones adversas en la función cognitiva.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

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

### Situaciones especiales

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

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

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas hembras a las que se habían administrado dosis altas (279 mg/kg/día), se observó un incremento de tumores ováricos derivados de las células de la granulosa/teca. La exposición sistémica (AUC) a raloxifeno en este grupo fue aproximadamente 400 veces superior a la que se obtiene en mujeres posmenopáusicas que reciben una dosis de 60 mg. En un estudio de carcinogenicidad de 21 meses en ratones macho, se produjo un incremento en la incidencia de tumores de las células intersticiales del testículo, adenomas y adenocarcinomas prostáticos en los ratones que recibieron 41 ó 210 mg/kg y de leiomioblastoma prostático en los que recibieron 210 mg/kg. En ratones hembra que recibieron de 9 a 242 mg/kg (de

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

En la amplia batería de sistemas de ensayo se comprobó que raloxifeno no es genotóxico.

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Povidona  
Polisorbato 80  
Lactosa  
Lactosa monohidrato  
Crosppovidona  
Esterato magnésico

#### Recubrimiento del comprimido:

Dióxido de titanio (E 171)  
Polisorbato 80  
Hipromelosa  
Macrogol 400  
Cera carnauba

#### Tinta:

Shellac  
Propilenglicol  
Indigo carmín (E 132)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

Tres años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original. No congelar.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos de Optruma se envasan en blísters de PVC/PE/PCTFE o frascos de polietileno de alta densidad. Los envases con blísters contienen 14, 28 u 84 comprimidos. Los frascos contienen 100 comprimidos.

Puede que sólamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Países Bajos

### **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/074/001  
EU/1/98/074/002  
EU/1/98/074/003  
EU/1/98/074/004

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

Fecha de la primera autorización: 5 de Agosto de 1998  
Fecha de la última renovación: 11 de Agosto de 2008

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
España

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****• Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO,  
EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO, ESTUCHE DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OPTRUMA 60 mg comprimidos recubiertos con película  
Hidrocloruro de raloxifeno

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original.

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/074/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Optruma

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ENVASE CON BLÍSTERS CON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OPTRUMA 60 mg comprimidos recubiertos con película  
Hidrocloruro de raloxifeno

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original.

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/074/001 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/98/074/002 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/98/074/003 84 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Optruma

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS  
BLÍSTER (TODOS LOS FORMATOS DE BLÍSTER)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OPTRUMA 60 mg comprimidos recubiertos con película  
Hidrocloruro de raloxifeno

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lilly

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot {número}

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Optrauma 60 mg comprimidos recubiertos con película hidrocloruro de raloxifeno

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Optrauma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Optrauma
3. Cómo tomar Optrauma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Optrauma
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Optrauma y para qué se utiliza

Optrauma contiene la sustancia activa hidrocloruro de raloxifeno.

Optrauma se utiliza para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Optrauma reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. No se ha demostrado reducción en el riesgo de fracturas de cadera.

#### Cómo actúa Optrauma

Optrauma pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico (la sigla internacional es SERM). Cuando una mujer alcanza la menopausia, el nivel de hormonas sexuales femeninas (estrógenos) disminuye. Optrauma produce algunos de los efectos beneficiosos de los estrógenos tras la menopausia.

La osteoporosis es una enfermedad que hace que sus huesos se desgasten y se vuelvan frágiles; esta enfermedad es especialmente frecuente en las mujeres después de la menopausia. La osteoporosis, aunque al comienzo puede que no produzca síntomas, le predisponde a fracturas de huesos (especialmente de columna, cadera y muñeca) y le puede causar dolor de espalda, pérdida de talla y encorvadura de la espalda.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Optrauma

##### No tome Optrauma:

- Si está o ha estado en tratamiento por problemas de trombos sanguíneos en las piernas (trombosis venosa profunda), en los pulmones (embolia pulmonar), o en los ojos (trombosis venosa de la retina).
- Si es alérgico (hipersensible) al raloxifeno o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si todavía es posible que pueda quedar embarazada, ya que Optrauma podría dañar al feto.
- Si tiene alguna enfermedad del hígado (algunos ejemplos de enfermedad del hígado son: cirrosis, insuficiencia hepática leve o ictericia colestática).

- Si tiene problemas renales graves.
- Si observa un sangrado vaginal no explicado. Si ocurriera, póngase en contacto con su médico para que lo estudie.
- Si tiene cáncer de útero activo, ya que no se tiene experiencia suficiente del uso de Optruma en mujeres con esta enfermedad.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Optruma.

- Si ha de estar inmovilizada durante cierto periodo de tiempo, como estar en silla de ruedas, ingresar en un hospital o permanecer en la cama convaleciendo de una operación quirúrgica o enfermedad inesperada, ya que puede verse incrementado el riesgo de trombos sanguíneos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis venosa de la retina).
- Si ha sufrido un accidente cerebrovascular (por ejemplo, ictus) o si su médico le ha dicho que tiene un alto riesgo de sufrir uno.
- Si padece una enfermedad hepática.
- Si tiene cáncer de mama, ya que no existe experiencia suficiente del uso de Optruma en mujeres con esta enfermedad.
- Si sigue un tratamiento con estrógenos por vía oral.

Es improbable que Optruma produzca sangrado vaginal. Por esta razón, cualquier sangrado vaginal que aparezca durante el tratamiento con Optruma se debe considerar no esperado y deberá ser investigado por su médico.

Los síntomas posmenopáusicos (por ejemplo, sofocos) no mejoran con Optruma.

Optruma disminuye el colesterol total y el colesterol LDL (“malo”). En general, no modifica los triglicéridos ni el colesterol HDL (“bueno”). Sin embargo, si usted ha tomado estrógenos anteriormente y le subieron los triglicéridos exageradamente, no deje de comentárselo a su médico antes de tomar Optruma.

### **Optruma contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a la lactosa, un tipo de azúcar, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Otros medicamentos y Optruma**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Si está tomando medicamentos digitálicos para el corazón o anticoagulantes como la warfarina para aumentar la fluidez de la sangre, es posible que su médico necesite ajustar la dosis de su medicación.

Informe a su médico si está tomando colestiramina, que es un medicamento empleado para reducir el contenido en grasas, porque puede disminuir la eficacia de Optruma.

### **Embarazo y lactancia**

Sólo deben utilizar Optruma las mujeres posmenopáusicas. No deben utilizarlo las mujeres que aun puedan quedar embarazadas. Optruma podría dañar al feto.

No tome Optruma durante la lactancia porque puede excretarse en la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Optruma no tiene efectos, o estos son insignificantes, sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

### 3. Cómo tomar Optruma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis es de un comprimido al día. No tiene importancia en qué momento del día toma el comprimido. Sin embargo, si lo hace todos los días a la misma hora lo recordará más fácilmente. Puede tomarlo con o sin comida.

Los comprimidos se administran por vía oral.

Trague el comprimido entero. Si lo desea, puede tomarlo con un vaso de agua. No parta o triture el comprimido antes de tomarlo. Un comprimido partido o triturado puede tener un sabor desagradable y es posible que tome una dosis incorrecta.

Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe tomar Optruma. Puede que su médico le aconseje tomar suplementos de calcio y vitamina D.

#### **Si toma más Optruma del que debe**

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico. Si toma más Optruma de lo que debiera podría experimentar calambres en las piernas y mareos.

#### **Si olvidó tomar Optruma**

Tome un comprimido tan pronto como se acuerde y siga como hasta ese momento. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Optruma**

Consulte previamente con su médico.

Es importante que continúe tomando Optruma tanto tiempo como su médico le prescriba el medicamento. Optruma puede tratar o prevenir su osteoporosis sólo si continúa tomando los comprimidos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. La mayoría de los efectos adversos observados con Optruma han sido leves.

Los efectos adversos más frecuentes (que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) son:

- Sofocos (vasodilatación)
- Síndrome gripe
- Síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y malestar de estómago
- Aumento de la presión arterial

Los efectos adversos frecuentes (que afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) son:

- Dolor de cabeza incluyendo migrañas
- Calambres en las piernas
- Hinchazón de manos, pies y piernas (edema periférico)
- Piedras en la vesícula biliar
- Erupción
- Síntomas leves en la mama, como dolor, aumento de tamaño o sensibilidad

Los efectos adversos poco frecuentes (que afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) son:

- Mayor riesgo de coágulos sanguíneos en las piernas (trombosis venosa profunda)

- Mayor riesgo de coágulos sanguíneos en los pulmones (embolismo pulmonar)
- Mayor riesgo de coágulos sanguíneos en los ojos (trombosis venosa en la retina)
- Piel alrededor de una vena más rojiza y con sensación dolorosa (tromboflebitis venosa superficial)
- Coágulos de sangre en una arteria (por ejemplo, ictus, incluyendo el aumento de riesgo de muerte por ictus)
- Disminución del número de plaquetas en la sangre

En raras ocasiones pueden incrementarse los niveles sanguíneos de los enzimas hepáticos durante el tratamiento con Optruma.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Optruma**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original. No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Optruma**

- El principio activo es hidrocloruro de raloxifeno. Cada comprimido contiene 60 mg de hidrocloruro de raloxifeno, que equivalen a 56 mg de raloxifeno
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: Povidona, polisorbato 80, lactosa, lactosa monohidrato, crospovidona, estearato magnésico.

Recubrimiento del comprimido: Dióxido de titanio (E 171), polisorbato 80, hipromelosa, macrogol 400, cera carnauba.

Tinta: Shellac, propilenglicol e índigo carmín (E 132).

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película de Optruma son blancos, ovalados y llevan impreso el número 4165. Se presentan en blísters o en frascos de plástico. Los envases con blísters contienen 14, 28 u 84 comprimidos. Los frascos contienen 100 comprimidos. Puede que sólamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

##### **Titular de la autorización de comercialización**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

**Responsable de la Fabricación**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/ Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf.: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.

Tel: + 34-91-663 50 00

**France**

Lilly France

Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

**Italia**

A. Menarini

Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21412 66 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>