

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje lasofoxifeni tartaras odpovídající 500 mikrogramům lasofoxifenu.

Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 71,34 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Trojúhelníková potahovaná tableta broskvové barvy s vyraženým slovem „Fizer“ na jedné straně a „OPR 05“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek FABLYN je indikován k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin. Bylo prokázáno významné snížení incidence vertebrálních a non-vertebrálních fraktur, ale nikoliv fraktur kyčlí (viz bod 5.1).

Při volbě přípravku FABLYN či jiné léčby, včetně estrogenů, pro léčbu postmenopauzální ženy je třeba zvážit menopauzální příznaky, vliv na děložní a prsní tkáň a kardiovaskulární rizika a přínosy (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí (postmenopauzální ženy):

Doporučená dávka je jedna 500mikrogramová tableta denně.

Tableta může být užívána kdykoliv během dne bez ohledu na příjem jídla a pití.

Pokud je denní příjem nedostatečný, měla by být strava obohacována doplňky vápníku a/nebo vitamínu D. U postmenopauzálních žen je žádoucí příjem v průměru 1 500 mg vápníku denně. Doporučený příjem vitamínu D je 400-800 IU denně.

Děti a mladiství do 18 let:

Pro podávání přípravku FABLYN dětem a mladistvým do 18 let není indikace, protože je určen pouze pro postmenopauzální ženy. Proto nebyla bezpečnost ani účinnost zkoumána (viz bod 5.2).

Starší ženy (65 let a starší):

U starších žen nejsou potřeba žádné úpravy dávek (viz bod 5.2).

Jaterní nedostatečnost:

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní nedostatečností není zapotřebí úpravy dávek (viz bod 5.2). U pacientů s jaterní nedostatečností s hodnotami funkčních jaterních testů > 1,5 ULN nebyla bezpečnost a účinnost lasofoxifenu hodnocena, proto by měl přípravek FABLYN být u těchto pacientů používán s opatrností.

Renální nedostatečnost:

U pacientů s mírnou až střední renální nedostatečností není zapotřebí úpravy dávek (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou renální nedostatečností nebyla bezpečnost a účinnost lasofoxifenu hodnocena, proto by měl přípravek FABLYN být u těchto pacientů používán s opatrností.

S ohledem na chronickou povahu choroby je přípravek FABLYN určen pro dlouhodobé podávání (viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Anamnéza či přítomnost žilní tromboembolie, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a trombózy retinální žíly.

Neobjasněné děložní krvácení.

Těhotenství a kojení: Přípravek FABLYN je určen pouze pro léčbu postmenopauzálních žen. Nesmí být užíván ženami ve fertilním věku, těhotnými a kojícími (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V klinických hodnoceních bylo u žen léčených přípravkem FABLYN pozorováno ve srovnání s placebem zvýšené riziko žilní tromboembolie (hluboké žilní trombózy a plicní embolie). Mohou se též objevit jiné tromboembolické příhody. I méně závažné příhody, povrchové tromboflebitidy, byly při léčbě přípravkem FABLYN hlášeny častěji než v případě placeba. Poměr přínosu a rizika by měl být zvážen u pacientek s rizikem žilních tromboembolických příhod jakékoliv etiologie (viz body 4.3 a 4.8). Protože imobilizace, nezávisle na terapii, zvyšuje riziko žilní tromboembolie, měla by být léčba přípravkem FABLYN přerušena alespoň 2 týdny před a také v průběhu déletrvajících imobilizací (např. v případě rekonvalescence po chirurgických výkonech nebo nutnosti delšího klidu na lůžku) a znovu zahájena jen poté, kdy je pacientka opět plně chodící. Ženy užívající přípravek FABLYN by měly být též poučeny o nutnosti pravidelného pohybu během delšího cestování.

Jakékoliv neobjasněné vaginální krvácení by mělo být příslušně klinicky vyšetřeno. Ve skupině léčené placebem a ve skupině, které byl podáván přípravek FABLYN, byla pozorována podobná incidence endometriální hyperplazie a endometriálního karcinomu (viz bod 5.1).

Užívání lasofoxifenu je u některých pacientek spojeno s benigními účinky na endometrium. Tyto zahrnovaly u některých subjektů mírný nárůst incidence vaginálního krvácení a endometriálních cystických změn pozorovaných pomocí ultrazvuku a histologicky detekované benigní cystické atrofie (varianta endometrické atrofie). Tyto cystické změny vedly ke zvýšení střední tloušťky endometria asi o 1,5 mm. Odhalení těchto benigních účinků vedlo k tomu, že ve studii PEARL (viz bod 5.1) bylo provedeno více diagnostických vyšetření dělohy pacientkám léčeným přípravkem FABLYN než

pacientkám užívajícím placebo. Dle současných doporučených klinických postupů pro léčbu postmenopauzálních žen ale tyto benigní nálezy u žen bez vaginálního krvácení v praxi neopodstatňují další vyšetření, protože riziko diagnostických děložních výkonů u asymptomatických žen převažuje všechny přínosy. Patolog vyšetřující histologii endometria by měl být informován o anamnéze užívání lasofoxifenu z důvodu přesné diagnózy případné přítomné benigní cystické atrofie.

Současné užívání přípravku FABLYN a systémové estrogenní či hormonální terapie nebylo hodnoceno, a proto se současné podávání přípravku FABLYN a systémové estrogenní terapie nedoporučuje.

Přípravek FABLYN nebyl sledován u žen s anamnézou karcinomu prsu. Nejsou k dispozici žádné informace ohledně jeho současného užívání s léky používanými k léčbě časného či pokročilého karcinomu prsu. Proto by měl být přípravek FABLYN užíván k léčbě osteoporózy jen v případech, kdy byla již léčba karcinomu prsu, včetně adjuvantní terapie, ukončena.

Jakékoliv neobjasněné abnormality prsů, které se objeví během léčby přípravkem FABLYN, by měly být vyšetřeny. Přípravek FABLYN neodstraňuje riziko rakoviny prsu (viz bod 5.1).

Přípravek FABLYN může zvyšovat incidenci návalů horka a není účinný v léčbě návalů horka spojených s deficitem estrogenu. U některých asymptomatických pacientek se mohou návaly horka objevit po zahájení léčby.

Omezené klinické údaje naznačují, že u pacientek s historií hypertriglyceridémie (> 5,6 mmol/l) vyvolanou estrogeny, může být lasofoxifen spojen s výrazným nárůstem triglyceridů v séru. U pacientek s uvedenou anamnézou je nutné při léčbě lasofoxifenem sledovat hladinu triglyceridů v séru.

Lasofoxifen se silně váže na bílkoviny, je ve velké míře metabolizován a pravděpodobně prochází enterohepatálním oběhem (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku FABLYN nebyla zjišťována u pacientů s hodnotami funkčních jaterních testů > 1,5 UN, proto by měl být u těchto pacientů přípravek FABLYN podáván s opatrností.

Bezpečnost a účinnost přípravku FABLYN nebyla zjišťována u pacientů se závažnou renální nedostatečností, proto by měl být u těchto pacientů přípravek FABLYN podáván s opatrností (viz bod 4.2 a 5.2).

Přípravek FABLYN obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy či malabsorpcí glukózy-galaktózy by neměly tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že cholestyramin (iontoměnič), flukonazol (inhibitor enzymu CYP2C9), ketokonazol (inhibitor enzymu CYP3A4/5) ani paroxetin (inhibitor enzymu CYP2D6) nemají klinicky významný účinek na farmakokinetiku lasofoxifenu, je nepravděpodobné, že by jiné iontoměniče nebo jiné inhibitory těchto izoform enzymu CYP vedly ke klinicky významným změnám v expozici přípravku FABLYN, a žádné úpravy dávek tedy nejsou nutné.

Clearance lasofoxifenu může být zvýšena u pacientů chronicky léčených induktory CYP3A4 a UGTs (např. fenytoin, karbamazepin, barbituráty a třezalka tečkovaná), což může mít za následek nižší koncentrace v rovnovážném stavu a tím sníženou účinnost.

Ketokonazol – jako silný inhibitor enzymu CYP3A4/5 zvyšoval systémovou expozici lasofoxifenu o 20%, což není považováno za klinicky významné.

Paroxetin – jako silný inhibitor CYP2D6 zvyšoval systémovou expozici lasofoxifenu o 35%, což není považováno za klinicky významné.

Inhibitory protonové pumpy – údaje o účinku současného podání inhibitorů protonové pumpy (IPP) a lasofoxifenu nejsou k dispozici, proto je nutné užití těchto přípravků s lasofoxifenem zvážit s opatrností.

V klinických hodnoceních nevedl lasofoxifen ke změnám metabolismu dextrometorfanu (substrát CYP2D6) a chlorzoxazonu (substrát CYP2E1) či farmakokinetiky warfarinu (substrát CYP2C9), metylprednisolonu (substrát CYP3A4) či digoxinu (substrát MDR1 P-glykoproteinu). Proto je nepravděpodobné, že by přípravek FABLYN ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou eliminovány metabolizací pomocí těchto izoforem enzymu CYP či jsou transportovány MDR1 P-glykoproteinem.

Warfarin – Lasofoxifen neměl žádný účinek na farmakokinetiku R- ani S- formy warfarinu. Po podání jedné dávky warfarinu s lasofoxifenem byla střední hodnota AUC INR (mezinárodní normalizovaný poměr) přibližně o 8% nižší a maximální hodnota INR přibližně o 16% nižší než po podání samotného warfarinu. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek FABLYN je určen pouze pro léčbu postmenopauzálních žen. Přípravek FABLYN nesmí být užíván ženami ve fertilním věku (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici odpovídající data týkající se použití lasofoxifenu u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Kojení

Přípravek FABLYN je určen pouze pro léčbu postmenopauzálních žen. Přípravek FABLYN se nesmí užívat v období kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda se lasofoxifen u člověka vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech vylučování do mateřského mléka prokázaly.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Přípravek FABLYN nemá žádný známý účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku FABLYN v léčbě osteoporózy byla hodnocena na 8 556 pacientkách v rámci dvojitě zaslepeného randomizovaného placebem kontrolovaného mezinárodního klinického hodnocení 3. fáze, sledujícího incidenci zlomenin (studie PEARL). Léčba postmenopauzálních žen probíhala po dobu 60 měsíců, 2 852 žen bylo randomizováno do skupiny léčené přípravkem FABLYN a 2 852 do skupiny léčené placebem.

V této studii ukončilo léčbu z důvodu nežádoucích účinků 12,9% pacientek léčených přípravkem FABLYN a u 12,3% pacientek užívajících placebo.

Žilní tromboembolie: Nejzávažnější nežádoucí účinek spojený s léčbou přípravkem FABLYN byly žilní tromboembolické příhody (hluboká žilní trombóza, plicní embolie a trombóza retinální žíly). Během 5 let sledování se žilní tromboembolie objevila u 37 pacientek léčených přípravkem FABLYN (1,3%, nebo

2,90 na 1 000 pacientek ročně) ve srovnání s 18 ženami léčenými placebem (0,6%, nebo 1,41 na 1 000 pacientek ročně); poměr rizik byl 2,06 (95% IS: 1,17; 3,61).

Stejně jako u jiných selektivních modulátorů estrogenních receptorů (SERMs), byly u pacientek léčených lasofoxifenem ve studii PEARL pozorovány mírně snížené (přibližně 4%) počty krevních destiček.

Běžné nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem FABLYN byly křeče svalstva, návaly horka a vaginální výtok. Svalové křeče se objevily přibližně u 1 z 9 pacientek. Návaly horka se objevily u 1 z 11 pacientek a byly nejčastěji hlášeny během prvních 6 měsíců léčby. Vaginální výtok se objevil u 1 z 26 pacientek.

Bezpečnost přípravku FABLYN v léčbě osteoporózy byla hodnocena též v placebem kontrolovaném klinickém hodnocení 2. fáze provedeném na japonských, korejských a tchajwanských ženách. Léčba postmenopauzálních žen probíhala po dobu 12 měsíců, 124 žen bylo léčeno přípravkem FABLYN a 125 žen užívalo placebo. V této studii ukončilo léčbu z důvodu nežádoucích příhod 3,2% žen léčených přípravkem FABLYN a 8,0% žen užívajících placebo

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky, které se vyskytly ve dvou uvedených klinických hodnoceních léčby osteoporózy s incidencí vyšší než u placeba.

Většina nežádoucích účinků, které se objevily v průběhu těchto hodnocení, byla mírná a obecně nevyžadovala přerušování léčby.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu (velmi časté ($\geq 1/10$), časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ a vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). Nežádoucí účinky nejsou v jednotlivých třídách a četnostech řazeny dle klesající závažnosti, ale v abecedním pořadí.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních léčby osteoporózy častěji u žen léčených přípravkem FABLYN než u žen užívajících placebo.

Infekce a infestace	
Méně časté:	Močové infekce, vaginální infekce, vaginální kandidóza, vulvovaginitida
Vzácné:	Bronchitida, cervicitida, divertikulitida, furunkl, genitální kandidóza, herpes simplex ophthalmicus, impetigo, infekční artritida, infekce podkoží (celulitida), labyrintitida, mykotické infekce, pyelonefritida, pyometra
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté:	Děložní leiomyomy, fibrom
Vzácné:	Benigní novotvary prsu, benigní tumory příštítných tělísek, endometriální novotvary, fibromy prsu, hemangiom, chronická lymfocytární leukémie, leiomyom, maligní jaterní novotvar, melanocytární névus, mnohočetný myelom, novotvar, novotvary ženských reprodukčních orgánů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté:	Anémie, makrocytóza, trombocytopenie
Vzácné:	Hypochromázie, megaloblastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Sezónní alergie
Endokrinní poruchy	
Vzácné:	Hyperfunkce příštítných tělísek
Poruchy metabolismu a výživy	

<i>Méně časté:</i>	Diabetes mellitus
<i>Vzácné:</i>	Diabetes mellitus 2. typu, hypertriglyceridémie, hypoalbuminémie, hypofosfatémie, nechutenství, snížená chuť k jídlu, tetanie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	
<i>Vzácné:</i>	Abnormální sny, cyklotymické poruchy
Poruchy nervového systému	
<i>Méně časté:</i>	Bolest hlavy, mozková mrtvice, pocit pálení, syndrom neklidných končetin
<i>Vzácné:</i>	Amnézie, demence Alzheimerova typu, dysgeuzie, epilepsie, hydrocefalus, hypogeuzie, komprese nervů, migréna, migréna s aurou, onemocnění motorických neuronů, paréza, porucha paměti, posturální závratě, presynkopa, vaskulární bolesti hlavy, zánět sedacího nervu
Poruchy oka	
<i>Méně časté:</i>	Suché oči
<i>Vzácné:</i>	Afakie, cévní porucha sítnice, chorioretinopatie, keratokonjunktivitida sítnice, krvácení do spojivky, makulární degenerace, nestejně zorničky, oční krvácení, odchlípení sítnice, otok víčka, poruchy vidění, překrvení oka, překrvení spojivky, snížení zrakové ostrosti, svědění oka, retinopatie
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Vzácné:</i>	Polohové vertigo, porucha vnitřního ucha, ušní potíže
Srdeční poruchy	
<i>Méně časté:</i>	Palpitace, tachykardie
<i>Vzácné:</i>	Cor pulmonale, kardiomegalie, nedostatečnost trikuspidální chlopně, sinusová zástava, srdeční selhání, supraventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	
<i>Časté</i>	Návaly horka
<i>Méně časté:</i>	Flebitida, hluboká žilní trombóza, povrchová tromboflebitida, tromboflebitida, zarudnutí, žilní městnání
<i>Vzácné:</i>	Aortální aneurysma, embolie, hematoma, intermitentní klaudikace, ischemická choroba, krvácení, lymfostáza, poruchy kapilár, trombóza, vaskulární stenóza, žilní trombóza, žilní trombóza končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Méně časté:</i>	Alergická rýma, kašel, plicní embolie
<i>Vzácné:</i>	Chronická obstrukční plicní nemoc, plicní granulom, vazomotorická rýma
Gastrointestinální poruchy	
<i>Časté</i>	Zácpa
<i>Méně časté:</i>	Bolesti břicha, bolesti v epigastriu, bolesti v podbříšku, gastritida, nadýmání, sucho v ústech, syndrom dráždivého tračníku
<i>Vzácné:</i>	Anální fissura, anální spasmus, bolest v ústech, bolestivost břicha, duodenální vřed, duodenitida, dysfagie, esofagitida, cheilitida, cheilosida, rektální polyp, rektální vřed, tříselná kýla, ulcerace v ústech, ulcerózní kolitida, žaludeční polypy, žaludeční potíže
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Méně časté:</i>	Cholelitiáza, jaterní steatóza
<i>Vzácné:</i>	Cholecystitida, choledocholitiáza, hepatitida, poruchy jater, žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Časté</i>	Hyperhidróza
<i>Méně časté:</i>	Alopecie, erytém, noční pocení, pruritus
<i>Vzácné:</i>	Abnormální kvalita vlasů, angioedém, generalizovaný pruritus, fotosensitivní reakce, hyperpigmentace kůže, kožní edém, makulo-papulózní vyrážka, onychoklaze, podráždění kůže, poruchy nehtů, poškození kůže, pruritická vyrážka, rozácea, suchá kůže, urtikárie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Velmi časté</i>	Svalové křeče
<i>Méně časté:</i>	Bolesti krku, bolest v končetinách, bolesti zad
<i>Vzácné:</i>	Artropatie, bolest v čelisti, bolesti kyčlí, bursitida, daktylitida, exostóza, hemartróza, kontraktura končetiny, kontraktura svalu, kostochondritida, muskuloskeletální potíže, paličkovatění prstů (clubbing), periartitida, revmatoidní artritida, syndrom rotátorové manžety, tendosynovitida, záškuby svalu, ztuhlost kloubu
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Méně časté:</i>	Inkontinence moči, noční pomočování, nutkání k močení, polakizurie, poruchy uretry
<i>Vzácné:</i>	Hyperkalciurie, hypertonický měchýř, litiáza měchýře, nefroskleróza, polyp močového měchýře, poruchy močové soustavy, uretrální krvácení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Časté</i>	Cystokéla, děložní polypy, endometriální hypertrofie* (sonografický nález zesílení endometria), poruchy endometria, vaginální poruchy, vaginální výtok
<i>Méně časté:</i>	Bolest prsou, cervikální dysplázie, cervikální polyp, děložní cervikální eroze, endometriální hyperplázie** (na základě hodnocení z kousčejícího), hydrometra, indurace prsou, kolpokéla, krvácení z genitálu, metroragie, porucha prsou u žen, poruchy děložního krčku, postmenopauzální krvácení, prolaps dělohy, rektokéla, vaginální krvácení, vaginální prolaps, vulvovaginální pruritus, výtok z genitálu
<i>Vzácné:</i>	Adenomyóza, bolest bradavky, cysta dělohy, cysta děložních adnex, cysta vejcovodu, děložní cervikální dlaždicová metaplasie, děložní krvácení, děložní růst, fibróza prsou, genitální pruritus, městnání ve stěně vagíny, narušení bradavky, perineální lacerace, poruchy vulvy, vaginální bolest, vaginální eroze, vaginální zánět, vulvární varikózní žíly, výtok z prsu, zvětšení klitorisu, zvětšení prsou
Vrozené, familiární a genetické vady	
<i>Vzácné:</i>	Venózní malformace
Celkové poruchy a reakce v místě podání	
<i>Časté</i>	Neočekávaná terapeutická odpověď
<i>Méně časté:</i>	Bolest na hrudi, periferní otoky, pocity horka, únava
<i>Vzácné:</i>	Hypertermie, nepříjemné pocity na hrudi, otok, pocit opilosti, polyp, rezistence, zánět
Vyšetření	
<i>Časté</i>	Zvýšení aspartát aminotransferázy
<i>Méně časté:</i>	Abnormální sěr z děložního krčku, nárůst hmotnosti, zvýšení hladiny ALT, zvýšení hladiny transamináz, zvýšení krevní glukózy
<i>Vzácné:</i>	Abnormality na RTG srdce a plic, abnormální hladina kreatininu, abnormální ultrazvuk ovarií, abnormální ultrazvuk prsou, abnormální vlny T na EKG, pozitivita povrchového antigenu hepatitidy B, přítomnost krve v moči, snížení HDL, snížení kostní hustoty, snížení krevního albuminu, zvýšení LDL, snížení počtu trombocytů, snížení pulzu na nohou, zvýšení GMT,

	zvýšení hladiny 5' nukleotidázy, zvýšení krevních triglyceridů
Poranění a otravy	
Vzácné:	Exkoriace, fraktura hrudního obratle, fraktura páteře, fraktura zubu, poranění genitálu, poranění končetin, poranění měkkých tkání, poranění skeletu

* Endometriální hypertrofie je termín MedDRA slovníku odpovídající sonografickému nálezu zesílení endometria.

** Endometriální hyperplázie byla zaznamenána na základě hlášení zkoušejícího lékaře spíše než na histopatologickém nálezu a nebylo požadováno histologické potvrzení.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování přípravkem FABLYN.

Lasofoxifen byl podáván postmenopauzálním ženám v jednotlivé dávce až 100 mg (70krát více, než je doporučená dávka) a v opakovaných dávkách až 10 mg/denně (20krát doporučená dávka) až po dobu jednoho roku bez výskytu závažných nežádoucích účinků závislých na dávce.

Neexistuje žádné specifické antidotum pro přípravek FABLYN. V případě předávkování by měla být zahájena obecná podpurná léčba podle pozorovaných příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM), ATC kód: {not yet assigned}

Pokles hladin estrogenu po menopauze či andhexektomii vede k akceleraci ztráty kostní hmoty v důsledku jejího zvýšeného obratu, kdy resorpce převáží nad tvorbou. Zvýšený obrat zrychluje ztrátu kostní hmoty, protože kompenzatorní zvýšení tvorby kostní hmoty nestačí vyrovnat její zvýšenou resorpci. U některých žen vedou nakonec tyto změny ke snížení kostní hmoty, k osteoporóze a zvýšenému riziku zlomenin, především páteře, kyčle a zápěstí. Zlomeniny obratlů jsou nečastější formou osteoporotických zlomenin u postmenopauzálních žen.

Lasofoxifen je SERM, jehož biologický účinek je zprostředkován především vazbou na estrogenové receptory. Tato vazba vede k aktivaci některých estrogenových cest a blokadě jiných. Lasofoxifen vyvolává specifické účinky v buňkách estrogen-responzivních tkání.

Klinická data ukazují, že přípravek FABLYN má estrogenu podobný agonistický účinek na kost a antagonistický účinek na prsy. Účinky přípravku FABLYN na kostní hmotu se projevují snížením hladiny ukazatelů kostního obratu v séru a v moči, zvýšením denzity kostního minerálu (BMD) a snížením incidence zlomenin.

Účinky na kostru:

Kostní obrat

V klinických hodnoceních léčby osteoporózy vedla léčba přípravkem FABLYN ke konzistentní statisticky významné supresi resorpce kosti a k formaci kosti, což se odrazilo ve změnách hladin ukazatelů obratu kostní hmoty v séru a v moči (např. C-telopeptid a markery kostní formace: osteokalcin, N-terminální

propeptid prokolagenu typu 1 a kostní frakce alkalické fosfatázy). Suprese ukazatelů obratu kostní hmoty byla patrná do 3 měsíců a trvala po dobu 36 měsíců pozorování v podstudii studie PEARL.

Výsledky velkého 5letého mezinárodního klinického hodnocení sledujícího četnost fraktur (PEARL)

Účinky přípravku FABLYN na incidenci fraktur (tabulka 2) byly hodnoceny po dobu 5 let a BMD a kostní biomarkery byly hodnoceny u postmenopauzálních žen s osteoporózou po dobu 3 let ve studii PEARL. Sledovaná populace sestávala z 8 556 postmenopauzálních žen s osteoporózou definovanou nízkou hodnotou BMD (vertebrální či kyčelní BMD alespoň 2,5 standardních odchylek pod průměrnou hodnotou pro zdravé mladé ženy). Ženy zařazené v tomto hodnocení měly střední věk 67 let (v rozmezí od 59 do 80 let) a střední dobu od menopauzy 20 let. Všechny ženy v hodnocení dostávaly vápník (1 000 mg/den) a vitamín D (400-800 IU/den).

Tabulka 2: Incidence zlomenin u postmenopauzálních žen po dobu 5 let

	FABLYN	Placebo	Relativní snížení rizika(95% IS) vs. placebo
Nové radiograficky potvrzené fraktury obratlů Procento pacientek s novou frakturou	n=2748 5,6%	n=2744 9,3%	41% ^a (28%, 52%)
Nové radiograficky potvrzené fraktury obratlů u pacientek s ≥ 1 frakturou při zařazení Procento pacientek s novou frakturou	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% ^b (21%, 57%)
Nové radiograficky potvrzené fraktury obratlů u pacientek bez fraktury při zařazení Procento pacientek s novou frakturou	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% ^c (23%, 55%)
Nevertebrální fraktury Procento pacientek s nevertebrální frakturou	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% ^d (9%, 36%)
Všechny klinické fraktury Procento pacientek s klinickou frakturou	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% ^e (12%, 36%)
Zkratky: n= počet pacientek; Is = interval spolehlivosti ^a p < 0,0001; ^b p = 0,0004; ^c p = 0,0002; ^d p = 0,0020; ^e p = 0,0004			

-Radiograficky potvrzené vertebrální fraktury

Přípravek FABLYN významně snižoval incidenci nových radiologicky potvrzených vertebrálních fraktur (vyjma zhoršení předchozích fraktur) z 9,3% u placebo na 5,6% při léčbě přípravkem FABLYN (relativní snížení rizika = 41%, p < 0,0001). Tento pokles byl pozorován během prvního roku a byl udržen po dobu 5 let.

U žen s vertebrální frakturou při zařazení do hodnocení snižoval přípravek FABLYN významně incidenci nových radiograficky potvrzených fraktur z 14,2% u placebo na 8,7% při léčbě přípravkem FABLYN (relativní snížení rizika = 42%, p = 0,0004). U žen bez fraktury při zařazení byla významně snížena incidence nových radiograficky potvrzených vertebrálních fraktur z 7,4% u placebo na 4,4% při léčbě přípravkem FABLYN (relativní snížení rizika = 41%, p = 0,0002).

Po celou dobu 5 let léčby docházelo k vícečetným radiograficky potvrzeným vertebrálním frakturám významně méně u žen ve skupině léčené přípravkem FABLYN než ve skupině s placebem (p < 0,0001).

Významně méně žen léčených přípravkem FABLYN mělo středně závažné až těžké vertebrální fraktury (hodnoceno pomocí Genant škály) ve srovnání s placebem (5,2% při léčbě placebem versus 3,3% u žen léčených přípravkem FABLYN, p = 0,0006).

-Nevertebrální fraktury

Přípravek FABLYN významně snižoval incidenci nevertebrálních fraktur z 10,4% u placeba na 8,1% při léčbě přípravkem FABLYN (relativní snížení rizika = 24%, $p = 0,0020$). Tento pokles byl pozorován během prvního roku léčby a trval po celých 5 let. Snížení incidence nevertebrální fraktur bylo pozorováno též u žen s těžkou osteoporózou (definovanou jako výchozí BMD T-skóre lumbální páteře $\leq -2,5$ a přítomná fraktura či BMD T-skóre ≤ -3) ($p 0,0183$).

-Všechny klinické fraktury

Přípravek FABLYN významně snižoval incidenci všech klinických fraktur z 12,1% u placeba na 9,3% u přípravku FABLYN (relativní snížení rizika = 25%, $p = 0,0004$). Tento pokles byl pozorován v průběhu prvního roku a byl udržen po celých 5 let.

-Kostní minerální denzita (BMD)

Ve 3leté podstudii studie PEARL ($n=760$) zvyšoval přípravek FABLYN po třech letech významně BMD (ve srovnání s placebem) v oblasti bederní páteře (3,3%), celé kyčle (3,0%), femorálního krčku (3,3%), velkého trochanteru (3,6%), intertrochanterické oblasti (2,6%), Wardova trojúhelníku (5,9%) a předloktí (1,8%). Ve srovnání s placebem přípravek FABLYN též po třech letech významně zvyšoval celkový obsah minerálů v kostech (BMC). Významný vzestup BMD byl pozorován již po třech měsících v bederní páteři a celé kyčli.

Byla provedena analýza pacientek, které byly odeslány ke svému lékaři pro zvážení léčby alternativním přípravkem pro léčbu osteoporózy v případě, že bylo pozorováno alespoň jedno z následujících: a) $\geq 7\%$ ztráta BMD v oblasti bederní páteře či $\geq 10\%$ ztráta BMD v krčku femuru ve 12. měsíci; b) $\geq 11\%$ ztráta BMD v oblasti bederní páteře či $\geq 14\%$ ztráta BMD v krčku femuru ve 24. měsíci; c) ≥ 2 radiograficky potvrzené vertebrální fraktury, které se objevily během studie do 24. měsíce. Takové pacientky se vyskytovaly významně méně často ve skupině léčené přípravkem FABLYN (0,9 %) oproti skupině placeba (3,3 %).

Výsledky jednoleté studie na asijských pacientkách

Účinky přípravku FABLYN na BMD postmenopauzálních japonských, korejských a tchajwanských žen s osteoporózou byly sledovány v jednoletém randomizovaném placebem kontrolovaném dvojité slepém klinickém hodnocení léčby osteoporózy. Sledovaná populace sestávala z 497 žen s osteoporózou definovanou nízkou hodnotou vertebrální BMD (T-skóre $\leq 2,5$). Ženy v této studii měly střední věk 63 let (rozsah od 44 do 79 let) a střední dobu od menopauzy 13 let. Všechny ženy ve studii dostávaly vápník (600-1200 mg/den.) a vitamín D (400-800 IU/den.).

Přípravek FABLYN v této studii významně zvyšoval BMD páteře a kyčle (celého kyčle a všech jeho částí) o 2 až 4%. Také snižoval ukazatele kostního obratu.

Kostní histomorfometrie

Kost tvořená během dvouleté terapie lasofoxifenem je normální kvality. Ke zhodnocení kvality kosti byly po dvou letech léčby odebrány biopsie od 71 postmenopauzálních žen zařazených do studií BMD. Po léčbě lasofoxifenem nebyly přítomny známky osteomalácie, fibrózy dřene, buněčné toxicity, „tканé kosti“ či jiných abnormalit ovlivňujících kvalitu kosti.

Účinky na endometrium

Následující účinky přípravku FABLYN na endometrium po 5 letech expozice byly hlášeny v rámci studie PEARL.

V incidenci endometriálního karcinomu a endometriální hyperplázie nebyl rozdíl mezi ženami léčenými přípravkem FABLYN a placebem.

Užívání lasofoxifenu může být spojeno s benigními endometriálními změnami: endometriální cystické změny pozorované na ultrazvuku a histologicky detekovaná benigní cystická atrofie (forma atrofického endometria), vedoucí k nárůstu průměrné tloušťky endometria o cca 1,5 mm. Dle současných doporučených klinických postupů pro léčbu postmenopauzálních žen ale tyto benigní nálezy u žen bez vaginálního krvácení neopodstatňují další vyšetření (viz bod 4.4).

Incidence endometriálních cystických změn a tloušťka endometria byly analyzovány v části studované populace (298 pacientů) pomocí každoročního transvaginálního ultrazvuku (TVU) po dobu 3 let. U žen užívajících placebo byla incidence cystických změn za 3 roky 1,9% , zatímco u žen léčených přípravkem FABLYN 20,4 %. Všechny histologické nálezy byly benigní. U žen užívajících placebo byl za 3 roky pozorován pokles střední hodnoty tloušťky endometria v průměru o 0,7 mm, zatímco ženy léčené přípravkem FABLYN měly střední nárůst o 1,4 mm. Nárůst byl pozorován ve 12. měsíci sledování a po 3 roky se významně nezvyšoval. V některých případech se nález během léčby spontánně upravil.

U všech žen s dělohou na začátku hodnocení byly histologicky benigní endometriální polypy hlášeny v 34 případech z 2 302 (1,5%) žen léčených přípravkem FABLYN oproti 18 případům z 2 309 (0,8%) žen užívajících placebo. V části hodnocení zaměřené na sledování endometriální histologie (1 080 pacientek) pomocí TVU po 3 letech byly hlášeny histologicky benigní endometriální polypy ve 20 případech z 366 (5,5%) žen léčených přípravkem FABLYN a u 12 z 360 (3,3%) žen užívajících placebo.

Celková incidence vaginálního krvácení byla nízká ($\leq 2,5\%$ ve všech léčebných skupinách). Vaginální krvácení bylo hlášeno u 74 (2,6%) žen léčených přípravkem FABLYN oproti 37 (1,3%) ženám užívajícím placebo. Počet pacientek, které přerušily léčbu v důsledku vaginálního krvácení, byl nízký [FABLYN: 4 (0,1 %), placebo: 0].

Četnost hysterektomií ve skupině léčené přípravkem FABLYN (27/2 302 pacientek, 1,2%) byla podobná jako ve skupině užívající placebo (24/2 309 pacientek, 1,0%). Ke zhodnocení vlivu přípravku FABLYN na počet diagnostických vyšetření dělohy (tedy hysteroskopie, sonohysterogram s infuzí fyziologického roztoku, endometriální biopsie, polypektomie či dilatace a kyretáž) byla provedena analýza u žen bez plánovaného dohledu pomocí TVU (4 055). U žen léčených přípravkem FABLYN bylo provedeno více diagnostických výkonů (7,0%) než u žen v placebové skupině (2,7%). Diagnostická vyšetření dělohy byla prováděna u většího počtu žen léčených přípravkem FABLYN v důsledku vaginálního krvácení (dle požadavků protokolu) a asymptomatických nálezů na endometriu (např. podezření na děložní polypy, endometriální ztlouštění).

Účinek na prsy:

Po dobu 5 let trvání studie PEARL (zahrnujícího 8 556 pacientek), snižovala léčba přípravkem FABLYN ve srovnání s placebem riziko invazivního karcinomu prsu o 85% (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (IS 0,04, 0,50)), riziko všech typů karcinomu prsu o 79% (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (IS 0,08, 0,55)), riziko invazivního karcinomu prsu s pozitivní expresí estrogenového receptoru (ER) o 83% ((placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (IS 0,05, 0,57)) a riziko karcinomu prsu s pozitivní expresí estrogenového receptoru (ER) o 81% (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19, (IS 0,07, 0,56)). Přípravek FABLYN neměl vliv na riziko ER negativního karcinomu prsu nebo ER negativního invazivního karcinomu prsu. Tato pozorování potvrzují závěr, že lasofoxifen nepůsobí v prsní tkáni jako agonista estrogenu.

Účinky na metabolismus lipidů a kardiovaskulární riziko:

Účinek přípravku FABLYN na profil lipidů byl hodnocen v 3leté podstudii studie PEARL. Do této podstudie bylo zařazeno 1 014 postmenopauzálních žen. V porovnání s placebem přípravek FABLYN významně snižoval celkový cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein B-100 (související s LDL) a vysoce citlivý C-reaktivní protein (medián změny byl -10,4%, -15,8%, -11,8% a -12,5% ve stejném pořadí). V hodnotách HDL cholesterolu a VLDL cholesterolu nebyl pozorován žádný významný rozdíl. Statisticky významný vzestup hladiny byl pozorován u apolipoproteinu A-1, který souvisí s HDL cholesterolem, a u sérových triglyceridů (medián změny oproti placebo byl 6,1% a 4,9% ve stejném pořadí).

Po 5 letech byla v celé sledované populaci (N = 8 556) incidence závažných koronárních příhod, včetně koronární smrti, nefatálního infarktu myokardu, nově vzniklé ischemické choroby srdeční, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizační výkony, významně nižší. Vyskytlo se 0,51 příhod/100 pacientoroků u pacientek léčených přípravkem FABLYN a 0,75 příhod/100 pacientoroků u pacientek užívajících placebo (HR 0,68; 95% IS 0,50, 0,93, p = 0,016). Ve stejném hodnocení nebyl pozorován u pacientek léčených přípravkem FABLYN po pěti letech žádný vzestup rizika cévních mozkové příhody včetně hemoragické, ischemické, embolické, nespecifikované a transientní ischemické ataky. Ve skupině užívající placebo se vyskytlo 0,48 příhod/100 pacientoroků a 0,36 příhod/100 pacientoroků ve skupině léčené přípravkem FABLYN (HR = 0,75; 95% IS 0,51, 1,10 p = 0,140).

Účinky na vulvární a vaginální atrofii (VVA):

Účinnost přípravku FABLYN v léčbě VVA byla zjišťována ve dvou 12týdenních klinických hodnoceních 3. fáze sledujících postmenopauzální ženy se středně těžkými až těžkými příznaky VVA, bez ohledu na stav osteoporózy (zahrnovala 889 pacientek). V obou hodnoceních snižoval závažnost dle hodnocení pacientky nejvíce obtěžujícího příznaku VVA v porovnání s výchozí hodnotou, snižoval vaginální pH, snižoval procento vaginálních parabazálních buněk z maturačního indexu (MI) a zvyšoval procento vaginálních superficiálních buněk z MI. Podobné výsledky u vaginálního pH a MI byly pozorovány ve studii PEARL.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kinetika lasofoxifenu byla hodnocena u 758 subjektů v konvenčních klinicko-farmakologických studiích. Analýza populační farmakokinetiky byla provedena na základě farmakokinetických dat od více než 2 000 postmenopauzálních žen včetně pacientek z vybraných klinických hodnocení osteoporózy.

Absorpce:

Lasofoxifen je pomalu absorbován ze zažívacího traktu s dosažením maximální plazmatické koncentrace v průměru do 6 hodin po podání dávky. Požití jídla s vyšším obsahem tuku nemění biologickou dostupnost perorálního lasofoxifenu. Přípravek FABLYN může být podáván v kteroukoliv denní dobu bez ohledu na příjem potravy či tekutin.

Distribuce:

Zdánlivý distribuční objem (V/F) lasofoxifenu u postmenopauzálních žen je přibližně 1 350 litrů.

Lasofoxifen se ve vysoké míře váže na proteiny lidské plazmy (>99%). Lasofoxifen se váže jak na albumin, tak na α 1-kyselý glykoprotein, neovlivňuje nicméně vazbu warfarinu ani propranololu.

Metabolizmus:

Biotransformace a eliminace lasofoxifenu u člověka byly popsány po perorálním podání lasofoxifenu značeného pomocí ^{14}C . V lidském organismu je lasofoxifen z velké míry metabolizován. Bylo identifikováno pět metabolických drah lasofoxifenu: přímá glukuronidace, přímá sulfatace, hydroxylace na fenyl-tetralinové skupině (s následným konjugačním metabolismem katecholových meziproductů metylací a glukuronidací), oxidace na pyrrolidinovém jádře a fenyl-hydroxylace. V plazmě byly detekovány tři metabolity lasofoxifenu: přímý konjugát glukuronidu, glukuronid hydroxylovaného metabolitu a metylovaný katechol.

Vazebné afinity hlavních cirkulujících metabolitů lasofoxifenu byly v porovnání s lasofoxifenem alespoň 31krát nižší pro alfa estrogenový receptor a 18krát nižší pro beta receptor, což naznačuje, že metabolity pravděpodobně nehrají významnou roli ve farmakologické aktivitě lasofoxifenu. Oxidace několika izoformami cytochromu P450 včetně CYP2D6 a 3A4/5 a konjugace lasofoxifenu jsou dva primární mechanismy eliminace lasofoxifenu ze systémové cirkulace. Zdánlivá clearance (CL/F) lasofoxifenu po perorálním podání u postmenopauzálních žen je přibližně 6,6 l/hod.

Eliminace:

Lasofoxifen má poločas kolem 6 dní. Lasofoxifen a jeho metabolity se vylučují primárně stolicí s menším podílem močové exkrece sloučenin odvozených od léčivé látky. Po perorálním podání roztoku lasofoxifenu značeného ^{14}C člověku je přibližně 72% dávky radioaktivity vyloučeno do 24. dne (přibližně 66% ve stolici a 6% v moči). Méně než 2% podané dávky byly nalezeny v moči ve formě nezměněného lasofoxifenu.

Linearita/nelinearita:

Lasofoxifen vykazuje lineární farmakokinetiku v širokém rozmezí dávek po podání jednotlivé dávky (až do 100 mg) i po podání opakovaných dávek (až do 20 mg denně). Farmakokinetika lasofoxifenu v ustáleném stavu je v souladu s očekáváními vzešlými z pozorování farmakokinetiky po podání jednotlivé dávky.

V ustáleném stavu je poločas lasofoxifenu u postmenopauzálních žen přibližně 6 dní, což vede k malým fluktuacím koncentrací během 24hodinového intervalu mezi dávkami.

Pediatrické použití:

Farmakokinetika lasofoxifenu nebyla v dětské populaci hodnocena.

Starší pacienti:

Při populační analýze farmakokinetiky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice lasofoxifenu v rozmezí věku 40 až 80 let. U starších pacientů není zapotřebí úprava dávek.

Rasa:

V populační analýze farmakokinetiky nebyl pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice lasofoxifenu mezi rasami. Tato analýza zahrnovala 2 049 postmenopauzálních žen, z nichž 85,5% bylo bělošek, 8,6% hispánských žen, 3,4% Asiatických žen a 1,9% Afroameričanek. Výsledky studie 1. fáze provedené u japonských žen a u bělošek byly v souladu s výsledky populační farmakokinetické analýzy a neukázaly žádný rozdíl ve farmakokinetice lasofoxifenu mezi těmito dvěma populacemi.

Pohlaví:

Protože přípravek FABLYN je indikován pro použití jen u postmenopauzálních žen, nebylo provedeno žádné hodnocení vlivu pohlaví na jeho farmakokinetiku.

Pacientky se sníženou funkcí jater:

Lasofoxifen byl studován v jednotlivé 0,25 mg dávce na zdravých dobrovolnicích a pacientkách s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. Plazmatická expozice lasofoxifenu byla přibližně stejná u zdravých osob a pacientek s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) a byla mírně zvýšena (38%) u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) ve srovnání se zdravými. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. Úprava dávkování přípravku FABLYN u pacientek s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná. Pacientky s těžkou poruchou funkce jater nebyly sledovány (viz bod 4.4).

Pacienti se sníženou funkcí ledvin:

Protože méně než 2% lasofoxifenu jsou vylučována močí ve formě nezměněné léčivé látky, studie na pacientkách s renální insuficiencí nebyla provedena. V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice lasofoxifenu mezi postmenopauzálními ženami s clearance kreatininu sníženou až na 32 ml/min a těmi s normální clearance kreatininu. U pacientek s mírnou až střední renální insuficiencí není nutná žádná úprava dávky přípravku FABLYN (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxický účinek lasofoxifenu nebyl pozorován v žádném z provedených testů. Ve dvouleté studii kancerogenity provedené na potkanech (≥ 1 mg/kg/den; dle AUC v plazmě 7krát vyšší systémová expozice ve srovnání s expozicí po podání 0,5 mg/den člověku) byla pozorována zvýšená incidence renálního tubulárního adenomu a karcinomu u samců a nádoru granulárních buněk ovaria u samic. V obdobné dvouleté studii na myších (≥ 2 mg/kg/den; dle plazmatické AUC méně než systémová expozice při podání 0,5 mg/den člověku), byla pozorována zvýšená četnost adrenálního kortikálního adenomu a karcinomu, testikulárního nádoru z intersticiálních buněk, benigního a maligního nádoru ovaria a benigních glandulárních polypů dělohy. Přestože jsou za nejpravděpodobnější příčinu všech pozorovaných tumorů považovány hormonální mechanismy specifické pro hlodavce, jejich význam pro člověka není zatím znám. V průběhu 3 a 5-letých studií u člověka nebyla četnost zhoubných nádorových onemocnění během léčby lasofoxifenem vyšší než u placeba.

Lasofoxifen neprokázal teratogenní účinky u potkanů až do dávky 10 mg/kg (přibližně 53x vyšší AUC než u člověka) ani králíků až do dávky 3 mg/kg (pod úrovní systémové expozice u člověka). U plodů březích potkanů, kterým byla podávána dávka 100 mg/kg (přibližně 400x vyšší AUC než u člověka) byla zaznamenána zvýšená embryo/fetální úmrtnost a celkové selhání vývoje spojené se zvýšenou četností atretického anu, hypoplastického ocasu a otoků a zakřivení končetin. Ve studiích fertility provedených s lasofoxifenem na potkanech se objevil mírný účinek na reprodukční schopnost samců při dávce >10 mg/kg/den (přibližně 42x vyšší AUC než u člověka), což se projevilo sníženým kopulačním indexem, sníženým počtem implantačních míst a plodů. U samic bylo při dávkách $\geq 0,01$ mg/kg/den (pod úrovní systémové expozice u člověka) pozorováno snížení plodnosti a zvýšení ztrát před a po implantaci vedoucí ke snížení počtu potomků a prodloužení gestace. V prenatalní a postnatalní studii na potkanech vedlo podávání lasofoxifenu v dávce $\geq 0,01$ mg/kg/den ke zpoždění a/nebo přerušení porodu, zvýšení mortality potomků při porodu, ovlivnění dokončení vývojových stádií a snížení růstu. Celkově byly účinky na reprodukci a vývoj pozorované na zvířatech shodné s ostatními SERM.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Laktosa

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hlinitý lak oranžové žluti (E110)

Hypromelosa

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potahované tablety přípravku FABLYN jsou dodávány v PVC blistrech s hliníkovou fólií či HDPE lahvičkách s polypropylenovým uzávěrem, lemovaným polyetylenovou/hliníkovou fólií s dětskou pojistkou.

Velikosti balení jsou 7, 28 či 30 tablet a lahvičky jsou po 90 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.února 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Neuplatňuje se.

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADNÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Držitel rozhodnutí o registraci musí před uvedením přípravku na trh zajistit, aby všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek FABLYN nebo objednávat gynekologické ultrazvukové vyšetření pro pacientky léčené přípravkem FABLYN, měli zajištěn přístup k edukačnímu programu k minimalizaci rizika.

Program by měl existovat v elektronické i tištěné formě, s identickým obsahem.

Materiály programu by měly být poskytnuty:

- na internetu
- na CD nosiči
- v papírové formě.

Program by měl předat následující klíčové informace:

- Přípravek FABLYN zvyšuje riziko žilní tromboembolie (VTE).
- Doporučené postupy k minimalizaci rizika žilní tromboembolie, které vycházejí z textu SPC, včetně kontraindikací přípravku FABLYN pro pacientky s aktuální či prodělanou žilní tromboembolií.
- Přípravek FABLYN způsobuje morfologické změny, zvláště cystickou atrofii endometria. Ta vede ke zvýšení střední tloušťky endometria.
- Podle výsledků klinických hodnocení jsou morfologické změny způsobené přípravkem FABLYN benigní. Neobjeví-li se vaginální krvácení, nevyžadují další vyšetření.
- Odkazy na závazné mezinárodní směrnice vztahující se ke skríninku onemocnění dělohy.
- Nutnost ukončit léčbu přípravkem FABLYN a pacientku vyšetřit při neobjasněném děložním krvácení.

Program by měl obsahovat plné znění textu SPC.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit přístup k edukačnímu programu také patologům. Tento program musí být zaměřen na interpretaci výsledků endometriální biopsie u pacientek léčených přípravkem FABLYN. Musí být v souladu s mezinárodními směrnicemi a být podpořen důkazy, publikovanými v odborném v odborném lékařském tisku.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

System farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené ve Farmakovigilančním plánu tak, jak bylo schváleno ve verzi 1.4 Plánu řízení rizik (RMP) uvedeného v Modulu 1.8.2 Žádosti o registraci přípravku, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný Plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný Plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, Farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost EMEA

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BALENÍ V BLISTRU (30 potahovaných tablet)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lasofoxifeni tartras, odpovídající 500 mikrogramům lasofoxifenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FABLYN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO BALENÍ V BLISTRU (7 potahovaných tablet)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lasofoxifeni tartras, odpovídající 500 mikrogramům lasofoxifenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FABLYN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BALENÍ V BLISTRU (90 potahovaných tablet)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lasofoxifeni tartras, odpovídající 500 mikrogramům lasofoxifenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FABLYN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BALENÍ V BLISTRU (28 potahovaných tablet)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lasofoxifeni tartras, odpovídající 500 mikrogramům lasofoxifenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FABLYN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOSTI, OBJEM NEBO POČET

90 potahovaných tablet

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR - 7 tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eberth

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Po

Út

St

Čt

Pá

So

Ne

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR – 30 tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eberth

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR – 28 tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety

lasofoxifenum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eberth

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Po

Út

St

Čt

Pá

So

Ne

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

FABLYN 500 mikrogramů potahované tablety lasofoxifenum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek FABLYN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek FABLYN užívat
3. Jak se přípravek FABLYN užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek FABLYN uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK FABLYN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek FABLYN se používá pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze (tzv. postmenopauzální osteoporóza), u kterých je zvýšené riziko zlomenin kostí, především páteře, kyčlí a zápěstí. Patří do skupiny léků nazývaných selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM).

U žen s postmenopauzální osteoporózou snižuje přípravek FABLYN riziko jak fraktur páteře (obratlové zlomeniny), tak jiných zlomenin (mimo obratlové zlomeniny), nikoli však riziko zlomenin kyčlí.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK FABLYN UŽÍVAT

Neužívejte přípravek FABLYN

- jestliže jste alergická (přecitlivělá) na lasofoxifen nebo na kteroukoliv další složku přípravku FABLYN.
- jestliže v současné době máte, či jste v minulosti měla, některou z nemocí spojených se vznikem krevních sraženin, např. v žilách, plicích nebo očích (hluboká žilní trombóza, plicní embolie či trombóza retinální žíly)
- jestliže máte jakékoliv poševní krvácení. Toto musí být vyšetřeno lékařem **před zahájením léčby**
- jestliže byste mohla otěhotnět
- jestliže jste těhotná či kojíte.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku FABLYN je zapotřebí

- **jestliže zůstanete po nějakou dobu bez pohybu**, například pokud máte být přijata do nemocnice či zůstat na lůžku při zotavování z operace či choroby, což může zvýšit riziko vzniku krevních sraženin (a tím i onemocnění, jakými jsou hluboká žilní trombóza, plicní embolie či trombóza retinální žíly). **Váš lékař může doporučit přerušování léčby alespoň 3 týdny před tímto obdobím.**

Léčba přípravkem FABLYN může být po poradě s Vaším lékařem znovu zahájena, hned jakmile se Vám vrátí pohyblivost.

- jestliže užíváte přípravek FABLYN a cestujete na delší vzdálenost. V takových případech byste se měla procházet či v pravidelných intervalech procvičovat dolní končetiny a nohy. Dlouhodobé sezení v neměnné poloze může bránit potřebnému oběhu krve a může zvýšit riziko krevních sraženin.

Je nepravděpodobné, že přípravek FABLYN způsobí poševní krvácení. Žádné poševní krvácení není během léčby přípravkem FABLYN očekáváno a musí být vyšetřeno lékařem.

Následující výčet zahrnuje onemocnění, kvůli kterým by pro Vás tento lék nemusel být vhodný. **Předtím, než začnete užívat přípravek FABLYN, poraďte se se svým lékařem, jestliže:**

- máte či jste měla rakovinu prsu.
- se u Vás objeví neobjasněná abnormalita prsu.
- trpíte závažným onemocněním jater.
- trpíte závažným onemocněním ledvin.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užívala v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Pokud užíváte estrogenovou substituční léčbu (ERT) nebo hormonální substituční léčbu (HRT), nemusí pro Vás přípravek FABLYN být vhodný.

Užívání přípravku FABLYN s jídlem a pitím

Přípravek FABLYN může být užíván s jídlem a pitím nebo bez něj.

Těhotenství a kojení

Přípravek FABLYN je určen pouze pro ženy po menopauze a nesmí být užíván ženami, které by stále mohly otěhotnět.

Neužívejte přípravek FABLYN, pokud jste těhotná či kojíte, protože by mohl být vylučován do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek FABLYN nemá žádný známý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku FABLYN

Přípravek FABLYN obsahuje laktózu. Pokud Vám Váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte jej předtím, než tento lék začnete užívat.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK FABLYN UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek FABLYN přesně tak, jak Vám Váš lékař předepsal. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem či lékárníkem. Užívejte jednu tabletu každý den.

Tablety polykejte celé. Můžete je užívat s jídlem či bez jídla.

Pokud chcete, můžete tabletu užít s vodou či s jakýmkoli jiným nápojem.

Váš lékař Vám může též doporučit, abyste během léčby přípravkem FABLYN užívala potravní doplňky s vápníkem a vitamínem D, pokud Váš denní příjem tohoto minerálu a vitamínu není dostatečný.

Jestliže jste užil(a) více přípravku FABLYN , než jste měl(a)

Pokud jste užila více tablet, než jste měla, informujte svého lékaře či lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek FABLYN

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou tabletu. Užijte další tabletu a pokračujte jako předtím.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek FABLYN

Předtím, než přestanete užívat přípravek FABLYN, poradte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek FABLYN nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků, které se objevily během klinických studií byla mírná.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat s určitou četností, která je definována takto:

- Velmi časté nežádoucí účinky: postihují více než 10 uživatelů z 10
- Časté nežádoucí účinky: postihují 1-10 uživatelů ze 100
- Méně časté nežádoucí účinky: postihují 1-10 uživatelů z 1000
- Vzácné nežádoucí účinky: postihují 1-10 uživatelů z 10000
- Velmi vzácné nežádoucí účinky: postihují méně než 1 uživatele z 10000
- Neznámé: četnost není možné z dostupných dat určit

Velmi časté nežádoucí účinky:

- Svalové křeče

Časté nežádoucí účinky:

- Návaly horka
- Zácpa
- Tlak v podbřišku
- Poševní výtok
- Nadměrné pocení

Méně časté nežádoucí účinky:

- Infekce močových cest, pálení při močení, nutkání k močení, inkontinence (neudržení) moči
- Bolesti či tlak v břiše, bolesti zad, krku, kloubů či hrudi
- Únava, neobvyklé či nadměrné krvácení, obvykle z nosu
- Cukrovka (typické příznaky jsou nadměrná žízeň, časté močení)
- Pocit pálení, závratě, otupělost, zhoršení paměti, zhoršení či částečná ztráta hybnosti končetin, bolest hlavy, syndrom neklidných končetin (neodolatelné nutkání pohybovat končetinami k potlačení nepříjemných či zvláštních pocitů)

- Abnormální či nepravidelná srdeční činnost, zrychlený srdeční tep
- Otoky rukou, paží, dolních končetin a nohou, bolesti v končetinách
- Kašel, potíže se dechem, ucpaný nos, výtok z nosu
- Sucho v ústech, nadýmání (nadměrný objem vzduchu či plynů v žaludku nebo ve střevech), bolesti břicha
- Suché oči, ztráta vlasů, kožní vyrážka, noční pocení, svědění, pocity horka, zvýšení tělesné hmotnosti
- Ztuhnutí prsů, bolest prsů, poševní krvácení, svědění genitálu

Vzácné nežádoucí účinky:

- Infekce ucha, oka, dýchacích cest či kůže, průjem, krev ve stolici
- Změna chuti k jídlu
- Neobvyklé sny, výkyvy nálady
- Závratě, změna smyslu pro chuť, záchvaty, migréna, slabost končetin, ischias (bolest v dolní části zad, hýždích a/nebo různých částí dolní končetiny a nohy, obvykle na jedné straně těla)
- Porucha zraku, bolest očí, svědění očí, otok víček, zarudnutí oka, bolest ucha
- Poškození rtů, změna pravidelnosti vyměšování, potíže s polykáním, vřívky v ústech, pálení žáhy, bolest v ústech, bolest v konečníku
- Žloutenka (žluté zabarvení kůže a očí), změny výsledků krevních testů jaterních funkcí
- Suchá kůže, změna kvality ochlupení, poruchy nehtů, kožní vyrážka, tmavší kůže, změněný tvar prstů, poškození kůže
- Bolestivé močení, krev v moči
- Výtok z prsů, bulka v prsu, bolesti v pochvě, křečové žíly
- Snížení pulzu v nohách, tvorba modřin

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků závažně zhorší, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to prosím svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK FABLYN UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek FABLYN nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na na blistru nebo štítku lahvičky a na krabičce z „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce..

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek FABLYN obsahuje

- Léčivou látkou je lasofoxifen. Jedna potahovaná tableta obsahuje lasofoxifen-tartarát, odpovídající 500 mikrogramům lasofoxifenu.
- Pomocnými látkami jsou laktóza; mikrokrytalická celulóza; sodná sůl kroskarmelózy; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; oranžová žluť (E110); hypromelóza; monohydrát laktózy; oxid titaničitý (E171) a triacetin.

Jak přípravek FABLYN vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku FABLYN jsou trojúhelníkové, potahované, broskvové barvy, na jedné straně označené „Pfizer“ a na druhé straně „OPR 05“.

Tablety jsou dodávány v baleních s blistry obsahujících 7, 28 či 30 tablet a v lahvičkách po 90 tabletách. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitelem rozhodnutí o registraci je Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Německo.

Výrobce je Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Německo.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/YYYY}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován