

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene tartrato de lasofoxifeno, equivalente a 500 mg de lasofoxifeno.

Excipientes: Cada comprimido recubierto con película contiene 71,34 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de forma triangular, de color melocotón, grabados con “Pfizer” en una cara y “OPR 05” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

FABLYN está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo incrementado de fracturas. Se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no de fracturas de cadera (ver sección 5.1).

Cuando se decida iniciar en una mujer postmenopáusica el tratamiento con FABLYN u otros tratamientos, incluidos los estrógenos, se deben tener en cuenta los síntomas de la menopausia, los efectos en el tejido uterino y mamario, y los riesgos y beneficios cardiovasculares (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Adultos (mujeres postmenopáusicas):

La dosis recomendada es un comprimido de 500 mg una vez al día.

Los comprimidos pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin alimentos o bebidas.

Se debe incluir en la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D, si la ingesta diaria no es adecuada. Las mujeres postmenopáusicas necesitan un promedio de 1500 mg/día de calcio elemental. La ingesta diaria recomendada de vitamina D es 400-800 UI.

#### Niños y adolescentes menores de 18 años:

FABLYN no está indicado en niños ni en adolescentes menores de 18 años, ya que este medicamento se utiliza sólo en mujeres postmenopáusicas. Por tanto, no se ha estudiado la seguridad ni la eficacia en esta población (ver sección 5.2).

### Mujeres ancianas (65 años o mayores):

No se requiere ajuste de dosis en las pacientes ancianas (ver sección 5.2).

### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 5.2). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de lasofoxifeno en pacientes con insuficiencia hepática con valores de las pruebas de función hepática > 1,5 LNS. Por tanto, debe utilizarse FABLYN con precaución en estos pacientes.

### Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se precisa ajuste de dosis (ver sección 5.2). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de lasofoxifeno en pacientes con insuficiencia renal grave. Por tanto, FABLYN debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Debido a la naturaleza crónica del proceso de la enfermedad, se espera que el tratamiento con FABLYN sea a largo plazo (ver sección 5.1).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Presencia o antecedentes de acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis venosa retiniana.

Sangrado uterino inexplicable.

Embarazo y lactancia: FABLYN está únicamente indicado en mujeres postmenopáusicas. No deben tomarlo las mujeres en edad fértil, embarazadas ni en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

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

En los ensayos clínicos, las mujeres tratadas con FABLYN tuvieron un riesgo incrementado de acontecimientos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) en comparación con placebo. También pueden producirse otros acontecimientos tromboembólicos venosos. También se ha notificado con mayor frecuencia en el brazo de tratamiento con FABLYN, en comparación con el grupo de placebo, un acontecimiento menos grave como la tromboflebitis superficial. Debe valorarse la relación beneficio/riesgo en mujeres con riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos de cualquier etiología (ver secciones 4.3 y 4.8). Puesto que la inmovilización aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos con independencia del tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con FABLYN desde al menos 3 semanas antes y durante el periodo de inmovilización prolongado (por ejemplo, en convalecencia post-quirúrgica, en periodos prolongados de reposo), y sólo se reiniciará el tratamiento una vez la paciente sea totalmente ambulatoria. Además, se debe advertir a las mujeres en tratamiento con FABLYN de la necesidad de moverse de vez en cuando durante un viaje largo.

Debe investigarse cualquier sangrado vaginal inexplicable como se indica clínicamente. La incidencia de hiperplasia endometrial y de cáncer endometrial en el grupo de tratamiento con FABLYN y en el grupo placebo fue similar (ver sección 5.1).

Lasofoxifeno se ha asociado a cambios endometriales benignos. Estos incluyen en algunos sujetos: un pequeño exceso en la incidencia de sangrado vaginal, así como un cambio quístico del endometrio en la

exploración con ultrasonidos y atrofia histológica quística benigna (un tipo de atrofia de endometrio). Estos cambios quísticos contribuyeron a un incremento medio del espesor endometrial de 1,5 mm aproximadamente. Como consecuencia de estos efectos benignos, más pacientes en tratamiento con FABLYN tuvieron que someterse a procedimientos de diagnóstico uterino, comparado con las pacientes del grupo placebo en el estudio PEARL (ver sección 5.1). Sin embargo, en la práctica clínica, estos hallazgos no justifican una evaluación adicional en mujeres sin sangrado vaginal, según las directrices clínicas para mujeres menopáusicas, ya que los riesgos de los procedimientos de diagnóstico uterino en mujeres asintomáticas sobrepasan los beneficios. Los patólogos deben conocer la historia de tratamiento con lasofoxifeno cuando vayan a realizar un examen de la histología endometrial, para así asegurar la exactitud del diagnóstico de atrofia quística benigna cuando se presente.

No hay estudios sobre el uso concomitante de FABLYN y estrógenos sistémicos o terapia hormonal y, por tanto, no se recomienda su uso concomitante.

No se ha estudiado FABLYN en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. No se dispone de datos sobre su uso concomitante con otros agentes utilizados en el tratamiento del cáncer de mama precoz o avanzado. Por tanto, FABLYN debe utilizarse para el tratamiento de la osteoporosis sólo después de haberse completado el tratamiento del cáncer de mama, incluido el tratamiento adyuvante.

Debe investigarse cualquier anomalía inexplicable de mama que se produzca durante el tratamiento con FABLYN. FABLYN no elimina el riesgo de cáncer de mama (ver sección 5.1).

FABLYN puede aumentar la incidencia de sofocos y no es eficaz para reducir los sofocos asociados a la deficiencia estrogénica. En algunos pacientes asintomáticos, pueden producirse sofocos al iniciar el tratamiento.

Los datos clínicos limitados sugieren que en pacientes con historia de hipertrigliceridemia estrógeno-inducida ( $> 5,6$  mmol/l), lasofoxifeno puede estar asociado con un marcado incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos. En los pacientes con esta historia médica deben monitorizarse los niveles plasmáticos de triglicéridos durante el tratamiento con lasofoxifeno.

Lasofoxifeno se une intensamente a proteínas plasmáticas, el aclaramiento es principalmente por metabolismo y es probable que sea sometido a circulación enterohepática (ver sección 5.2). No se ha evaluado ni la seguridad ni la eficacia de FABLYN en pacientes con valores de las pruebas de función hepática  $> 1,5$  LNS. Por tanto, FABLYN debe utilizarse con precaución en estas pacientes.

No se ha evaluado ni la seguridad ni la eficacia de FABLYN en pacientes con insuficiencia renal grave. Por tanto, FABLYN debe utilizarse con precaución en estas pacientes (ver sección 4.2 y 5.2).

FABLYN contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Basándose en la ausencia de efectos clínicamente relevantes de colestiramina (resina de intercambio de aniones), fluconazol (inhibidor de la isoenzima CYP2C9), ketoconazol (potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4/5) y paroxetina (potente inhibidor de la isoenzima CYP2D6) sobre la farmacocinética de lasofoxifeno, es poco probable que otras resinas de intercambio de aniones y otros inhibidores de estas isoformas del CYP produzcan alteraciones clínicamente significativas en la exposición de FABLYN y no se precisa ajuste de dosis.

El aclaramiento de lasofoxifeno puede incrementarse en pacientes en tratamiento crónico con inductores del CYP3A4 y UGTs (p.ej. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos y Hierba de San Juan) reduciéndose la concentración en el estado de estacionario, lo que podría resultar en una eficacia reducida.

Ketoconazol – El inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4/5, ketoconazol, aumentó la exposición sistémica de lasofoxifeno en un 20%, lo cual no se considera clínicamente relevante.

Paroxetina – El inhibidor potente de la isoenzima CYP2D6, paroxetina, aumentó la exposición sistémica de lasofoxifeno en un 35%, lo cual no se considera clínicamente relevante.

Inhibidores de la bomba de protones – No se dispone de datos sobre el efecto de la administración concomitante de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) con lasofoxifeno. Por tanto, el uso de estos agentes con lasofoxifeno debe considerarse con precaución.

En los ensayos clínicos, lasofoxifeno no alteró el metabolismo del dextrometorfano (sustrato del CYP2D6) ni de la clorzoxazona (sustrato del CYP2E1) o la farmacocinética de la warfarina (sustrato del CYP2C9), metilprednisolona (sustrato del CYP3A4) o digoxina (sustrato de la P-glicoproteína MDR1). Por tanto, es poco probable que FABLYN altere la farmacocinética de fármacos que se aclaran por metabolismo a través de estas isoformas del CYP o que son transportados por la glicoproteína-P MDR1.

Warfarina — Lasofoxifeno no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la warfarina R y S. El valor medio del INR (ratio internacional normalizado) AUC y el valor máximo del INR después de la administración de una dosis única de warfarina con lasofoxifeno fueron aproximadamente entre un 8% y un 16% más bajas, respectivamente, que cuando se administra warfarina sola. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

FABLYN está indicado solamente en mujeres postmenopáusicas. No deben tomar FABLYN las mujeres en edad fértil (ver sección 4.3). No se dispone de datos adecuados relativos a la utilización de lasofoxifeno en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

##### **Lactancia**

FABLYN está únicamente indicado en mujeres postmenopáusicas. No se debe tomar FABLYN durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si lasofoxifeno se excreta en la leche humana. En estudios en animales se ha observado que lasofoxifeno se excreta en la leche.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No hay evidencia de que FABLYN influya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La seguridad de FABLYN en el tratamiento de la osteoporosis se ha evaluado en un gran ensayo clínico sobre fracturas (8.556 pacientes) fase 3 doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multinacional (ensayo PEARL). La duración del tratamiento en las mujeres postmenopáusicas fue de 60 meses, con 2.852 pacientes aleatorizadas al brazo de tratamiento con FABLYN y 2.852 al brazo placebo.

En este ensayo, el 12,9 % de las mujeres tratadas con FABLYN y el 12,3% de las mujeres tratadas con placebo, abandonaron el tratamiento debido a los acontecimientos adversos.

Acontecimientos Tromboembólicos Venosos: La reacción adversa más grave relacionada con FABLYN fue ATV (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis venosa retiniana). Durante 5 años de seguimiento, treinta y siete mujeres tratadas con FABLYN (1,3% ó 2,90 por 1000 pacientes años) tuvieron ATV, comparado con 18 mujeres en el brazo placebo (0,6% ó 1,41 por 1000 pacientes años), siendo la razón de riesgo de 2,06 (intervalo de confianza de 95%: 1,17 – 3,61).

Al igual que se ha observado con otros Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos (SERMs), en las pacientes en tratamiento con lasofoxifeno en el estudio PEARL se ha observado una ligera disminución (del 4% aproximadamente) en el recuento de plaquetas.

Las reacciones adversas frecuentes que se consideraron relacionadas con FABLYN fueron espasmos musculares, sofocos y secreción vaginal. Los espasmos musculares ocurrieron en aproximadamente una de cada 9 pacientes. Los sofocos ocurrieron en aproximadamente una de cada 11 pacientes y fueron notificadas más frecuentemente durante los primeros 6 meses de tratamiento. La secreción vaginal se produjo en aproximadamente una de cada 26 pacientes.

También se evaluó la seguridad de FABLYN en el tratamiento de la osteoporosis en un ensayo clínico fase 2 controlado con placebo en mujeres japonesas, coreanas y taiwanesas. La duración del tratamiento en las mujeres postmenopáusicas fue de 12 meses, habiendo sido expuestas 124 mujeres a FABLYN y 125 a placebo. En este estudio, el 3,2 % de las mujeres tratadas con FABLYN y el 8,0% de las mujeres tratadas con placebo, abandonaron el tratamiento debido a los acontecimientos adversos.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en los dos ensayos clínicos de tratamiento de osteoporosis que se produjeron con una incidencia mayor que con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante los estudios fueron leves y, generalmente, no fue necesario suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )). Las reacciones adversas no se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo e intervalo de frecuencia, sino en orden alfabético.

**Tabla 1: Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos controlados con Placebo en el tratamiento de la osteoporosis, notificadas en más mujeres tratadas con FABLYN que en mujeres tratadas con placebo**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Candidiasis vaginal, infección del tracto urinario, infección vaginal, vulvovaginitis
<i>Raros:</i>	Artritis infecciosa, bronquitis, candidiasis genital, celulitis, cervicitis, diverticulitis, forúnculo, herpes simple oftalmológico, impétigo, infección fúngica, laberintitis, pielonefritis, piómetra
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Fibroma, leiomioma uterino
<i>Raros:</i>	Fibroma de mama, hemangioma, leucemia linfocítica crónica, leiomioma, mieloma múltiple, neoplasia, neoplasia benigna de mama, neoplasia endometrial, neoplasia maligna hepática,

	neoplasia reproductiva femenina, nevus melanocítico, tumor benigno paratiroideo
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Anemia, macrocitosis, trombocitopenia
<i>Raros:</i>	Anemia megaloblástica, hipocromasia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Raros:</i>	Alergia estacional
<b>Trastornos endocrinos</b>	
<i>Raros:</i>	Hiperparatiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Diabetes mellitus
<i>Raros:</i>	Anorexia, aumento del apetito, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, pérdida del apetito, tetania
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Raros:</i>	Sueños anormales, trastornos ciclotímico
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Infarto cerebral, dolor de cabeza, sensación de ardor, síndrome de piernas inquietas
<i>Raros:</i>	Alteración de la memoria, amnesia, cefalea vascular, ciática, compresión de nervios, demencia tipo Alzheimer, disgeusia, enfermedad de la motoneurona, epilepsia, hidrocefalia, hipogeusia, mareos posturales, migraña, migraña con aura, paresia, presíncope
<b>Trastornos oculares:</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ojo seco
<i>Raros:</i>	Agudeza visual reducida, afaquia, coriorretinopatía, degeneración macular, desprendimiento de retina, edema de párpado, hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, hiperemia conjuntival, hiperemia ocular, prurito ocular, pupilas desiguales, queratoconjuntivitis seca, retinopatía, trastorno vascular retiniano, trastornos visuales
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Raros:</i>	Molestias auditivas, trastorno del oído interno, vértigo posicional
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones y taquicardia
<i>Raros:</i>	Cardiomegalia, cor pulmonale, extrasístoles supraventriculares, fallo cardiaco, pausa sinusal, disfunción de la válvula tricúspide
<b>Trastornos vasculares</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Sofocos
<i>Poco frecuentes:</i>	Estasis venoso, flebitis, rubefacción, tromboflebitis, tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda
<i>Raros:</i>	Aneurisma aórtico, claudicación intermitente, embolismo, enfermedad oclusiva arterial, estenosis vascular, hematoma, hemorragia, linfostasis, trastorno capilar, trombosis, trombosis venosa, trombosis venosa en las extremidades
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Embolismo pulmonar, rinitis alérgica, tos
<i>Raros:</i>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, granuloma pulmonar, rinitis vasomotora

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Estreñimiento
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, boca seca, flatulencia, gastritis, síndrome de colon irritable
<i>Raros:</i>	Colitis ulcerosa, disfagia, dolor a la palpación abdominal, dolor oral, duodenitis, esofagitis, espasmo anal, fisura anal, hernia inguinal, molestias de estómago, pólipos gástricos, pólipo rectal, queilitis, queilosis, , úlcera duodenal, ulceración en la boca, úlcera rectal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Colelitiasis, esteatosis hepática
<i>Raros:</i>	Cálculo en el conducto biliar, colecistitis, hepatitis, ictericia, trastornos hepáticos
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Hiperhidrosis
<i>Poco frecuentes:</i>	Alopecia, eritema, prurito, sudores nocturnos
<i>Raros:</i>	Angioedema, edema en la piel, hiperpigmentación de la piel, irritación de la piel, lesión de la piel, onicoclasia, piel seca, prurito generalizado, rash maculo-papilar, rash prurítico, reacción de fotosensibilidad, rosácea, tacto anormal de pelo, trastorno de uñas, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos musculares
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor de cuello, dolor de espalda, dolor en las extremidades
<i>Raros:</i>	Artritis reumatoide, artropatía, bursitis, coxidia, contractura de extremidad, contractura muscular, costocondritis, dactilitis, dedos en palillos de tambor, dolor de mandíbula, exostosis, hemartrosis, molestias musculoesqueléticas, periartrosis, rigidez articular, sacudida muscular, síndrome del manguito rotatorio, tenosinovitis.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Incontinencia urinaria, nocturia, polaquiuria, trastornos uretrales, urgencia urinaria
<i>Raros:</i>	Cálculos en la vejiga, hemorragia uretral, hipercalciuria, nefrosclerosis, pólipo en la vejiga urinaria, trastorno del tracto urinario, vejiga hipertónica
<b>Trastorno del aparato reproductor y de la mama</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Alteración del endometrio, cistocele, hipertrofia endometrial* (engrosamiento endometrial en la exploración ecográfica), pólipo uterino, flujo vaginal, trastorno vaginal
<i>Poco frecuentes:</i>	Colpocele, displasia cervical, dolor de mama, erosión cervical uterina, hemorragia genital, hemorragia vaginal, hidrometra, hiperplasia endometrial** (en base a las notificaciones del investigador), induración de mama, hemorragia postmenopáusica, metrorragia, pólipo cervical, prolapso uterino, prolapso vaginal, prurito vulvovaginal, rectocele, secreción genital, trastorno de la mama femenina, trastornos de cervix
<i>Raros:</i>	Adeniosis, clítoris hipertrofiado, congestión de la pared vaginal, congestión mamaria, dolor en el pezón, dolor vaginal, erosión vaginal, fibrosis mamaria, hemorragia uterina, inflamación vaginal, laceración perineal, masa anexial uterina, masa uterina, metaplasia cervicouterina escamosa, prurito genital, quiste en trompa de Falopio, quiste uterino anexial, secreción mamaria, trastornos del pezón, trastorno vulvar, venas varicosas vulvares
<b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>	
<i>Raros:</i>	Malformación venosa
<b>Trastornos generales y alteración en el lugar de la administración</b>	



<i>Frecuentes:</i>	Respuesta terapéutica inesperada
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor en el pecho, edema periférico, fatiga, sensación de calor
<i>Raros:</i>	Edema, hipertermia, inflamación, masas, molestias en el pecho, pólipo, sensación de embriaguez
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Elevación de la aspartato aminotransferasa
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de peso, elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de glucosa en sangre, elevación de las transaminasas, frotis cervical anormal
<i>Raros:</i>	Antígenos de superficie de hepatitis Bold positivo, creatinina anormal en sangre, disminución de albúmina en sangre, disminución de densidad ósea, disminución de lipoproteínas de alta densidad, disminución del recuento plaquetario, ecografía de mama anormal, ecografía de ovario anormal, elevación de la 5' nucleotidasa, elevación de gamma-glutamyltransferasa, elevación de lipoproteínas de baja densidad, elevación de triglicéridos en sangre, exploración radiológica de pecho anormal, onda T del electrocardiograma anormal, presencia de sangre en la orina, pulso pedio disminuido
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
<i>Raros:</i>	Excoriación, fractura de la columna vertebral, fractura dental, fractura de la vértebra dorsal, lesión del esqueleto, lesión genital, lesión traumática de extremidad, lesión de tejidos blandos

\*Hipertrofia endometrial es un término del diccionario MedDRA que representa hallazgos de engrosamiento endometrial en la exploración ecográfica.

\*\*Acontecimientos de hiperplasia endometrial basados en los informes del investigador y no en base a hallazgos histopatológicos y no requirieron confirmación histológica

#### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con FABLYN.

Se ha administrado lasofoxifeno a mujeres postmenopáusicas en dosis únicas de hasta 100 mg (200 veces la dosis recomendada) y en dosis múltiples de hasta 10 mg/día (20 veces la dosis recomendada) durante un año sin tener reacciones adversas graves relacionadas con la dosis.

No existe ningún antídoto específico para FABLYN. En caso de sobredosis, se deben tomar medidas generales de apoyo en base a los signos y síntomas de la paciente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Moduladores Selectivos de Receptores Estrógenicos (SERM), código ATC: {not yet assigned}

Las reducciones en los niveles de estrógenos después de la menopausia o la ovariectomía conducen a la pérdida ósea acelerada debido al aumento del recambio óseo, de manera que la resorción predomina sobre la formación ósea. El incremento en el recambio óseo produce la aceleración de pérdida ósea porque el aumento compensatorio de formación ósea no es suficiente para contrarrestar el incremento de resorción ósea. En algunas mujeres, estos cambios finalmente conducirán a una disminución de masa ósea, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas, especialmente de la columna vertebral, cadera y muñeca.

Las fracturas vertebrales son el tipo más común de fractura osteoporótica en las mujeres postmenopáusicas.

Lasofosifeno es un Modulador Selectivo de Receptores de Estrogénicos (SERM) cuyas acciones biológicas están principalmente mediadas por la unión a los receptores estrógenicos. Esta unión resulta en la activación de algunas vías estrogénicas y el bloqueo de otras. Lasofosifeno produce efectos tisulares y celulares específicos en tejidos respondedores a estrógenos.

Los datos clínicos indican que FABLYN produce un efecto agonista tipo-estrógeno en hueso, así como un efecto antagonista sobre mama. Los efectos de FABLYN sobre el hueso se manifiestan con reducción de los niveles séricos y urinarios de los marcadores del recambio óseo, incrementos la densidad mineral ósea (DMO) y disminución de la incidencia de fracturas.

### Efectos sobre el esqueleto:

#### *Recambio óseo*

En los ensayos clínicos de tratamiento de osteoporosis, el tratamiento con FABLYN produjo una supresión constante y estadísticamente significativa de la resorción ósea y formación ósea, tal y como reflejan los cambios en los marcadores séricos y urinarios del recambio óseo (por ejemplo, telopéptido C y marcadores de formación ósea: osteocalcina, propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1, fosfatasa alcalina específica del hueso). La supresión de los marcadores de recambio óseo fue evidente a los 3 meses y persistió durante el periodo de observación de 36 meses en un subestudio del estudio PEARL.

#### *Resultados a 5 años del gran ensayo clínico multinacional de fracturas (PEARL)*

Los efectos de FABLYN en la incidencia de fracturas (tabla 2) se evaluaron durante 5 años, y los efectos sobre la DMO y los biomarcadores fueron examinados durante 3 años en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en el estudio PEARL. La población del estudio constaba de 8.556 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, definida por una DMO baja (DMO vertebral o de cadera de al menos 2,5 de desviaciones estándar por debajo del valor medio para mujeres jóvenes sanas). Las mujeres incluidas en este estudio tenían una edad media de 67 años (rango 59 a 80) y un tiempo medio desde la menopausia de 20 años. Todas las mujeres en el estudio recibieron calcio (1000 mg/día) y Vitamina D (400-800 UI/día).

**Tabla 2: Incidencia de fracturas en mujeres post-menopáusicas a los 5 años**

	FABLYN	Placebo	Reducción de riesgo relativo (95% IC) vs. placebo
Fracturas vertebrales radiológicas nuevas	n=2748	n=2744	41% <sup>a</sup>
Porcentaje de pacientes con fracturas nuevas	5,6%	9,3%	(28%, 52%)
Fracturas vertebrales radiológicas nuevas en pacientes con ≥ 1 fractura al inicio	n=778	n=774	42% <sup>b</sup>
Porcentaje de pacientes con fracturas nuevas	8,7%	14,2%	(21%, 57%)
Fracturas vertebrales radiológicas nuevas en pacientes sin fracturas prevalentes al inicio	n=1970	n=1970	41% <sup>c</sup>
Porcentaje de pacientes con fracturas nuevas	4,4%	7,4%	(23%, 55%)
Fracturas no vertebrales	n=2852	n=2852	24% <sup>d</sup>
Porcentaje de pacientes con fracturas no-vertebrales	8,1%	10,4%	(9%, 36%)
Todas las fracturas clínicas	n=2852	n=2852	25% <sup>e</sup>
Porcentaje de pacientes con fracturas clínicas	9,3%	12,1%	(12%, 36%)

Abreviaturas: n= número de pacientes; IC = Intervalo de confianza <sup>a</sup> p < 0,0001; <sup>b</sup> p = 0,0004; <sup>c</sup> p = 0,0002; <sup>d</sup> p = 0,0020; <sup>e</sup> p = 0,0004

### *-Fracturas vertebrales radiológicas*

FABLYN disminuyó significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (excluyendo el empeoramiento de anteriores fracturas) de un 9,3% para placebo a un 5,6 % para FABLYN (reducción del riesgo relativo = 41%,  $p < 0,0001$ ). Esta disminución se observó durante el primer año y se mantuvo durante 5 años.

En mujeres con una fractura vertebral al inicio, FABLYN redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas de un 14,2% en el brazo placebo a un 8,7% para FABLYN (reducción del riesgo relativo = 42%,  $p = 0,0004$ ). En las mujeres sin ninguna fractura vertebral al inicio, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas se vio significativamente reducida del 7,4 % en el brazo placebo a un 4,4 % para FABLYN (reducción del riesgo relativo = 41%,  $p = 0,0002$ ).

El número de mujeres que experimentaron múltiples fracturas vertebrales radiológicas en el grupo de tratamiento con FABLYN fue significativamente menor que en el grupo placebo durante los 5 años de tratamiento ( $p < 0,0001$ ).

El porcentaje de mujeres que experimentaron fracturas vertebrales moderadas o graves (según la determinación por la escala Genant) en el grupo de tratamiento con FABLYN fue significativamente menor que en el grupo placebo (5,2% en placebo, frente a 3,3% en el grupo de tratamiento con FABLYN;  $p = 0,0006$ ).

### *-Fracturas no vertebrales*

FABLYN disminuyó significativamente la incidencia de fracturas no vertebrales del 10,4% en el grupo placebo al 8,1% para FABLYN (reducción del riesgo relativo = 24%,  $p = 0,0020$ ). Esta disminución se observó durante el primer año y se mantuvo durante los 5 años. La disminución en la incidencia de fracturas no vertebrales se observó también en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis grave (definida como puntuación T de DMO lumbar basal  $\leq -2,5$  + fractura prevalente o puntuación T de DMO  $\leq -3$ ) ( $p = 0,0183$ ).

### *-Todas las fracturas clínicas*

FABLYN redujo significativamente la incidencia de todas las fracturas clínicas del 12,1 % en el grupo placebo a un 9,3 % para FABLYN (reducción del riesgo relativo = 25%,  $p = 0,0004$ ). Esta reducción se observó en el primer año y se mantuvo durante los 5 años.

### *-Densidad mineral ósea*

En un subestudio del ensayo PEARL de 3 años de duración ( $n=760$ ), FABLYN aumentó significativamente la DMO (en comparación con placebo) en la columna vertebral lumbar (3,3%), cadera total (3,0%), cuello femoral (3,3%), trocánter mayor (3,6%), área intertrocanterea (2,6%), triangulo de Ward (5,9%) y antebrazo (1,8%) a los 3 años. FABLYN también aumentó significativamente el contenido mineral óseo total (CMO) en todo el cuerpo, comparado con placebo, a los 3 años. Se observaron incrementos significativos en la DMO a los 3 meses para la columna vertebral lumbar y la cadera total.

Se realizó un análisis de las pacientes que se envió a sus respectivos médicos para la consideración de tratamiento con un fármaco alternativo para la osteoporosis si se observaban algunos de los siguientes puntos: a)  $\geq 7\%$  de pérdida de DMO en la columna vertebral lumbar (CVL) o  $\geq 10\%$  de pérdida de DMO en el cuello femoral en el mes 12; b)  $\geq 11\%$  pérdida de DMO en la CVL o  $\geq 14\%$  pérdida de DMO en el cuello femoral en el mes 24; c)  $\geq 2$  fracturas vertebrales radiológicas durante el estudio en el Mes 24. Este

resultado fue significativamente menos frecuente en el grupo de tratamiento con FABLYN (0,9%) que en el grupo de placebo (3,3%).

#### *Resultados del estudio de un año en sujetos asiáticos*

Los efectos de FABLYN sobre la DMO en mujeres japonesas, coreanas y taiwanesas postmenopáusicas con osteoporosis se evaluaron también en un ensayo clínico de tratamiento de osteoporosis doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de un año de duración. La población del estudio incluía 497 mujeres con osteoporosis definida por DMO vertebral baja (puntuación  $T \leq 2,5$ ). Las mujeres en este estudio tenían una edad media de 63 años (rango 44 a 79 años) y un tiempo medio tras la menopausia de 13 años. Todas las mujeres en el estudio recibieron calcio (600-1200 mg/día) y Vitamina D (400-800 UI/día).

En este ensayo, FABLYN aumentó significativamente la DMO de la columna vertebral y la cadera (cadera total y todos los subcomponentes de la cadera), entre el 2 y 4%. También se redujeron los marcadores del recambio óseo.

#### *Histomorfometría ósea*

El hueso formado durante 2 años de administración de lasofoxifeno es de calidad normal. Para evaluar la calidad ósea, se tomaron biopsias óseas de 71 mujeres postmenopáusicas incluidas en los ensayos clínicos de DMO después de 2 años de tratamiento. No hubo ningún indicio de osteomalacia, fibrosis de medula, toxicidad celular, hueso fibroso u otras anomalías que afectaran a la calidad del hueso después del tratamiento con lasofoxifeno.

#### Efectos sobre el endometrio:

Durante 5 años de exposición, se notificaron los siguientes resultados de los efectos de FABLYN sobre el endometrio en el ensayo PEARL.

No hubo ninguna diferencia en la incidencia de carcinoma endometrial y de hiperplasia endometrial entre el grupo tratado con FABLYN y el grupo placebo.

Lasofoxifeno podría asociarse con efectos benignos endometriales: cambios quísticos en el endometrio examinados por ultrasonidos y atrofia quística benigna histológica (un tipo de atrofia endometrial), que contribuyen a un incremento medio de aproximadamente 1,5 mm del grosor endometrial. En la práctica clínica, estos hallazgos benignos no justifican una evaluación adicional en el caso de mujeres sin sangrado vaginal, de acuerdo con las directrices clínicas para mujeres postmenopáusicas (ver sección 4.4).

Se evaluó la incidencia de cambios quísticos endometriales y el engrosamiento endometrial en un subconjunto de la población del estudio (298 pacientes) mediante una revisión por ultrasonido transvaginal (UTV) anual durante un periodo de 3 años. En las mujeres del grupo placebo la incidencia de cambios quísticos durante los 3 años fue de 1,9, mientras que en el grupo de tratamiento con FABLYN fue del 20,4%. Todos los hallazgos histológicos fueron benignos. En las mujeres tratadas con placebo se produjo una reducción media del grosor endometrial de 0,7 mm desde la basal durante 3 años, mientras que en las mujeres tratadas con FABLYN se produjo un aumento medio de 1,4 mm. El incremento se observó a los 12 meses y no aumentó significativamente a los 3 años. En algunos casos, se observó que estos hallazgos se resolvieron espontáneamente durante el tratamiento.

En todas las mujeres con útero en la basal, se notificaron pólipos endometriales histológicamente benignos en 34 de las 2.302 (1,5 %) mujeres tratadas con FABLYN frente a 18 de las 2.309 (0,8%) mujeres en el grupo placebo. En un subconjunto de la población del estudio diseñado para examinar la histología endometrial (1.080 pacientes) con UTV a los 3 años, se notificaron pólipos endometriales

histológicamente benignos en 20 de las 366 (5,5%) mujeres tratadas con FABLYN y en 12 de las 360 (3,3%) del grupo placebo.

La incidencia global de hemorragia vaginal fue baja ( $\leq 2,6\%$  en todos los grupos de tratamiento). Se notificaron hemorragias vaginales en 74 (2,6%) mujeres tratadas con FABLYN frente a 37 (1,3%) mujeres en el grupo placebo. El número de sujetos que abandonaron el tratamiento como resultado de la hemorragia vaginal fue bajo [FABLYN: 4 (0,1%), placebo: 0].

El número de histerectomías en el grupo de tratamiento con FABLYN (27/2.303 pacientes, 1,2%) y en el grupo placebo fueron similares [24/2.309 pacientes, 1,0%]. Para evaluar el efecto de FABLYN sobre los procedimientos diagnósticos uterinos (es decir, histeroscopia, sonohisterograma con infusión salina, biopsia endometrial, polipectomía o dilatación y curetaje), se realizó un análisis en mujeres sin vigilancia de UTV programada (4.055 pacientes). Hubo más pacientes tratadas con FABLYN (7,0%) que tuvieron un procedimiento diagnóstico comparado con las pacientes en el grupo placebo (2,7%). Se realizaron procedimientos diagnósticos uterinos en un número mayor de pacientes tratadas con FABLYN como resultado de la hemorragia vaginal (según exige el protocolo) y hallazgos endometriales asintomáticos (por ejemplo, sospecha de pólipos uterinos, engrosamiento endometrial).

#### Efectos sobre las mamas:

Durante 5 años del ensayo PEARL (con 8.556 pacientes), el tratamiento con FABLYN en comparación con placebo redujo el riesgo de cáncer de mama invasivo en un 85% [placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15, (IC 0,04 - 0,50)], el riesgo de todo tipo de cáncer de mama en un 79 % [placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21, (IC 0,08 - 0,55)], el riesgo de cáncer de mama receptor estrogénico (ER) positivo (ER) invasivo en un 83% [placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17, (IC 0,05 - 0,57)] y el riesgo de cáncer de mama receptor estrogénico (ER) positivo en un 81% [placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19, (IC 0,07 - 0,56)]. FABLYN no tiene ningún efecto sobre el riesgo de cáncer de mama ER negativo o sobre el de mama invasivo ER negativo. Estos resultados apoyan la conclusión de que lasofoxifeno no tiene actividad agonista estrogénica intrínseca en el tejido mamario.

#### Efectos sobre el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular:

El efecto de FABLYN sobre el perfil lipídico se evaluó en un subestudio del ensayo PEARL de 3 años de duración; el subestudio incluyó a 1.014 mujeres postmenopáusicas. En relación a placebo, FABLYN redujo significativamente el colesterol total, el colesterol LDL, la apolipoproteína B-100 asociada al colesterol LDL y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (cambios medios del -10%, -15,8%, -11,8%, -12,5%, respectivamente). No se observaron cambios significativos del colesterol HDL o VLDL versus placebo. Se observó un incremento significativo de la apolipoproteína A-1, que está asociada al colesterol HDL, y los triglicéridos séricos (cambios medios vs. placebo del 6,1% y del 4,9%, respectivamente).

A los 5 años, la incidencia en la población global (N=8556) de acontecimientos coronarios mayores, incluida muerte coronaria, infarto de miocardio no mortal, enfermedad isquémica cardiaca nueva, hospitalización por angina inestable y procedimientos de revascularización, fue significativamente más baja. Ocurrieron 0,51 acontecimientos/100 pacientes-años en el grupo de tratamiento con FABLYN comparado con 0,75 acontecimientos/100 pacientes-años en el grupo placebo (HR 0,68; IC 95% 0,50 - 0,93, p=0,016). En el mismo estudio a 5 años, no hubo incremento del riesgo de ictus, incluido ictus hemorrágico, isquémico, embólico, ictus de tipo inespecífico y episodios isquémicos transitorios, en el grupo de tratamiento con FLABYN. Hubo 0,48 acontecimientos/100 pacientes-años en el grupo placebo y 0,36 acontecimientos/100 pacientes-años en el grupo de tratamiento con FLABYN (HR 0,75, IC 95% 0,51 - 1,10, p= 0,140).

#### Efectos sobre la atrofia vulvar y vaginal (AVV):

Se evaluó la eficacia de FABLYN en el tratamiento de AVV en dos ensayos Fase 3 de 12 semanas en mujeres postmenopáusicas con signos y síntomas de AVV de moderada o grave, independientemente del estado de su osteoporosis (con 889 pacientes). En ambos ensayos, se disminuyó la gravedad del síntoma de AVV más molesto para el sujeto al inicio, disminuyó el pH vaginal, redujo el porcentaje de células parabasales vaginales del índice de maduración (IM) y aumentó el porcentaje de células superficiales vaginales del IM. En el ensayo PEARL se observaron resultados similares para el pH vaginal y el IM.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la disposición de lasofoxifeno en 758 sujetos en estudios convencionales de farmacología clínica. Los datos farmacocinéticos de más de 2.000 mujeres postmenopáusicas, incluyendo pacientes de estudios clínicos de osteoporosis, contribuyeron al análisis farmacocinético poblacional.

### Absorción:

Lasofoxifeno se absorbe lentamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las 6 horas de media después de la dosis. La ingestión de una comida con alto contenido en grasas no altera la biodisponibilidad oral de lasofoxifeno. FABLYN puede administrarse a cualquier hora del día independientemente de la ingesta de alimentos o bebidas.

### Distribución:

El volumen aparente de distribución (V/F) de lasofoxifeno en mujeres postmenopáusicas es aproximadamente de 1.350 l.

Lasofoxifeno se une extensamente a las proteínas plasmáticas (>99%). Lasofoxifeno se une tanto a la albúmina como a la glicoproteína  $\alpha$  1-ácida. Sin embargo, no afecta a la unión de warfarina ni de propranolol.

### Metabolismo:

Se ha determinado la biotransformación y la disposición de lasofoxifeno en seres humanos mediante la administración oral de lasofoxifeno  $^{14}$ C-marcado. Lasofoxifeno se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificados cinco vías metabólicas de lasofoxifeno: glucuronidación directa; sulfatación directa; hidroxilación en el grupo fenil tetralino (con el posterior metabolismo conjugativo de los intermediarios catecol por metilación y glucuronidación); oxidación en el anillo pirrolidina; y fenilhidroxilación. Se detectaron tres metabolitos en plasma: el conjugado directo de glucurónido, el glucurónido de un metabolito hidroxilado, y el catecol metilado.

Las afinidades de unión de los principales metabolitos circulantes de lasofoxifeno fueron al menos 31 y 18 veces menores que las de lasofoxifeno para el receptor estrogénico alfa y el receptor estrogénico beta, respectivamente, lo que indica que es poco probable que estos metabolitos contribuyan a la actividad farmacológica de lasofoxifeno. La oxidación por múltiples citocromos P450s, incluyendo los CYPs 2D6 y 3A4/5, y la conjugación de lasofoxifeno son los dos mecanismos principales de eliminación de lasofoxifeno de la circulación sistémica. El aclaramiento oral aparente (CL/F) de lasofoxifeno en mujeres postmenopáusicas es de aproximadamente 6,6 l/hora.

### Eliminación:

Lasofoxifeno tiene una semivida de aproximadamente 6 días. Lasofoxifeno y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces, con un componente menor de excreción urinaria de material relacionado con el principio activo. Después de la administración oral de lasofoxifeno  $^{14}$ C-marcado en solución a seres humanos, aproximadamente 72% de la dosis radioactiva se recuperó en el día 24 (aproximadamente el

66% en las heces y el 6% en la orina). Menos del 2% de la dosis administrada fue recuperada en la orina como lasofoxifeno inalterado.

#### Linealidad/No linealidad:

Lasofoxifeno muestra una farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis tras la administración de dosis únicas (de hasta 100 mg) y de dosis múltiples (de hasta 20 mg una vez al día). La farmacocinética del estado estacionario de lasofoxifeno es consecuente con lo esperado en base a su farmacocinética de dosis únicas.

En el estado estacionario, la semivida de lasofoxifeno en mujeres postmenopáusicas es aproximadamente 6 días, resultando en pequeñas fluctuaciones en las concentraciones durante un intervalo de 24 horas entre dosis.

#### Población pediátrica:

No se ha evaluado la farmacocinética de lasofoxifeno en la población pediátrica.

#### Pacientes de edad avanzada:

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lasofoxifeno en el rango de edad de 40 a 80 años, en base a los resultados de un análisis farmacocinético por poblaciones. No es necesario ajuste de dosis de FABLYN en pacientes ancianas.

#### Raza:

En un análisis farmacocinético poblacional, no se detectó ninguna diferencia perceptible en los distintos grupos raciales. Este análisis incluyó 2.049 mujeres postmenopáusicas, constituido por 85,5% Caucásicas, 8,6 % Hispánicas, 3,4% Asiáticas y 1,9 % Afroamericanas. Los resultados de un estudio de fase 1 en mujeres Japonesas y Caucásicas fueron consistentes con el análisis farmacocinético poblacional y no se observaron diferencias farmacocinéticas perceptibles entre estas dos poblaciones.

#### Género:

Puesto que FABLYN está sólo indicado para su uso en mujeres postmenopáusicas, no se ha realizado una evaluación del efecto de género sobre la farmacocinética de lasofoxifeno.

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

Lasofoxifeno se estudió, en dosis únicas de 0,25 mg, en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada. La exposición plasmática de lasofoxifeno fue aproximadamente la misma en los sujetos sanos que en los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Class A) y aumentó modestamente (38%) en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Class B) comparado con los sujetos sanos. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. No se precisa ajuste de dosis de FABLYN en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se han estudiado los sujetos con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal:

Puesto que menos del 2% de lasofoxifeno se recupera en la orina como fármaco inalterado, no se realizó ningún estudio en sujetos con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lasofoxifeno entre mujeres postmenopáusicas con un aclaramiento de creatinina tan bajo como 32 ml/min y aquellas con un

aclareamiento de creatinina normal. No se precisa ajuste de dosis de FABLYN en las pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver sección 4.4).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Lasofoxifeno no fue genotóxico en ninguna de las baterías de pruebas realizadas. En estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas ( $\geq 1$  mg/kg/día; 7 veces la exposición sistémica en humanos tras la administración de una dosis de 0,5 mg/día, basándose en la comparación del AUC plasmático) se observó un incremento de la incidencia de adenoma y carcinoma tubular renal en machos y de tumores de células granulosa de ovario en las hembras. En los estudios correspondientes de dos años de duración en ratones ( $\geq 2$  mg/kg/día; menos de la exposición sistémica en humanos tras la administración de 0,5 mg/día, basándose en la comparación del AUC plasmático), se observó un incremento de la incidencia de adenoma y carcinoma cortical adrenal, de tumores de las células intersticiales testiculares, de tumores ováricos benignos y malignos y de pólipos glandulares uterinos benignos. Aunque se piensa que estos tumores son el resultado de mecanismos hormonales específicos de roedores, actualmente se desconoce la relevancia en humanos de estos hallazgos. En base a los datos a 3 y 5 años en humanos procedentes de los ensayos clínicos, la incidencia de cáncer durante el tratamiento con lasofoxifeno no fue mayor que en el grupo placebo.

Lasofoxifeno no fue teratógeno en ratas hasta dosis de 10mg/kg (aproximadamente 53 veces el AUC en humanos) ni en conejos hasta dosis de 3 mg/kg (por debajo del nivel de exposición sistémica en humanos). El incremento de incidencia de ano imperforado, cola hipoplásica, edema y curvatura de las extremidades observada en los fetos de ratas dosificadas hasta 100 mg/kg (aproximadamente 400 veces el AUC en humanos) fue asociado a un incremento de la letalidad embrionaria y fallo generalizado para prosperar. En los estudios de fertilidad en ratas con lasofoxifeno se observaron efectos leves sobre el rendimiento reproductivo de los machos con dosis diarias de lasofoxifeno  $\geq 10$  mg/kg/día (aproximadamente 42 veces el AUC en humanos), que se manifestó como una disminución del índice de copulación, lugares de implantación y fetos concebidos. En las hembras se observó fertilidad disminuida, incremento de las pérdidas pre y post-implantación que condujo a un tamaño reducido de la camada y una gestación prolongada con dosis de lasofoxifeno  $\geq 0,01$  mg/kg/día (por debajo de los niveles de exposición en humanos). En un estudio prenatal y postnatal en ratas, lasofoxifeno retrasó y/o alteró el parto, aumentó la mortalidad de crías en el nacimiento, alteró el logro de hitos de desarrollo y redujo el crecimiento a dosis de  $\geq 0,01$  mg/kg/día. Globalmente, los efectos reproductivos y del desarrollo que se observaron en animales son consecuentes con la de los fármacos de la clase de los SERMs.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa anhidra

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:



Laca aluminio FCF amarillo sunset (E110)

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina

## **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

FABLYN comprimidos recubiertos con película se suministra en blister de PVC con lámina de aluminio o en frascos de HDPE con cierre a prueba de niños de polietileno/polipropileno con lámina de aluminio.

Envases con blisters de 7, 28 ó 30 comprimidos y frascos de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial

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

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

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

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

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

24 de febrero de 2009

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

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

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

No aplicable

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Herinrich Mack Strasse, 35

D-89257 Illertissen

Alemania

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACION Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá garantizar que, antes de la comercialización, todos los profesionales sanitarios que se prevé puedan prescribir FABLYN o pedir ecografías ginecológicas a pacientes en tratamiento con FABLYN, tengan acceso al programa educacional de minimización del riesgo.

El programa estará tanto en soporte electrónico como impreso en papel, y ambos serán idénticos en términos de contenido.

Los materiales del programa estarán disponibles a través de las siguientes vías:

- Sitio-web
- CD
- Impreso en papel

El programa contendrá los siguientes mensajes clave:

- FABLYN incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
- La pauta recomendada, en base a la ficha técnica, para mitigar el riesgo de tromboembolismo venoso incluye la contraindicación de FABLYN en pacientes con TEV activo o con historia de TEV.
- FABLYN produce cambios morfológicos, particularmente atrofia quística del endometrio. Esto resulta en un incremento medio del grosor endometrial.

- En base a los ensayos clínicos, los cambios morfológicos que produce FABLYN son benignos y no requieren un estudio adicional, salvo en el caso de que se produzca sangrado vaginal.
- Referencias a directrices internacionales relevantes para la vigilancia uterina
- La necesidad de discontinuar el tratamiento con FABLYN y de estudiar el sangrado vaginal inexplicado cuando se produzca.

El programa incluirá el texto completo de la FT

El TAC también facilitará acceso al programa educacional a los patólogos. Este programa deberá focalizarse en la interpretación de la biopsia endometrial de mujeres en tratamiento con FABLYN. Deberá estar alineado con las directrices internacionales y avalado por la evidencia publicada de revisiones en revistas médicas.

- **OTRAS CONDICIONES**

*Sistema de farmacovigilancia.*

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

*Plan de Gestión del Riesgo*

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades de farmacovigilancia descritas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se especifica en la versión 1.4 del Plan del Gestión del Riesgo (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de la Autorización de Comercialización y en las actualizaciones subsiguientes del PGR acordadas por el CHMP.

De acuerdo con la Directriz del CHMP relativa a Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, deberá presentarse una actualización del PGR junto con el próximo Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se presentará una actualización del RMP:

- Cuando se recibe información que puede afectar la Especificación de Seguridad, Plan de Farmacovigilancia o actividades de minimización actuales
- En los 60 días siguientes a producirse un hito importante (farmacovigilancia o minimización del riesgo)
- Por requerimiento de la EMEA

Medicamento con autorización anulada

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

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE PARA BLISTER (30 comprimidos recubiertos con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

lasofoxifeno

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

Cada comprimidos contiene tartrato de lasofoxifeno, equivalente a 500 microgramos de lasofoxifeno.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa

Para mayor información consultar el prospecto.

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

30 comprimidos recubiertos con película

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

Via 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 del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Estuche precintado.

No utilizar si el estuche ha sido abierto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**



CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**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**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

LOTE:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FABLYN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE PARA BLISTER (7 comprimidos recubiertos con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

lasofoxifeno

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

Cada comprimidos contiene tartrato de lasofoxifeno, equivalente a 500 microgramos de lasofoxifeno.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa

Para mayor información consultar el prospecto.

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

7 comprimidos recubiertos con película

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

Via 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 del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Estuche precintado.

No utilizar si el estuche ha sido abierto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**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**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

LOTE:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FABLYN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE PARA FRASCO (90 comprimidos recubiertos con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

lasofoxifeno

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

Cada comprimidos contiene tartrato de lasofoxifeno, equivalente a 500 microgramos de lasofoxifeno.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa

Para mayor información consultar el prospecto.

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

90 comprimidos recubiertos con película

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

Via 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 del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Estuche precintado.

No utilizar si el estuche ha sido abierto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**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**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

LOTE:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FABLYN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE PARA BLISTER (28 comprimidos recubiertos con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

lasofoxifeno

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

Cada comprimidos contiene tartrato de lasofoxifeno, equivalente a 500 microgramos de lasofoxifeno.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa

Para mayor información consultar el prospecto.

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

28 comprimidos recubiertos con película

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

Via 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 del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Estuche precintado.

No utilizar si el estuche ha sido abierto

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**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**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

LOTE:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FABLYN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

Lasofoxifeno

Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

90 comprimidos recubiertos con película

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER – 7 Comprimidos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

lasofoxifeno

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

Eberth

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Lunes

Martes

Miercoles

Jueves

Viernes

Sabado

Domingo

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER – 30 Comprimidos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

lasofoxifeno

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

Eberth

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anudada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER – 28 Comprimidos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película

lasofoxifeno

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

Eberth

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Lunes

Martes

Miercoles

Jueves

Viernes

Sabado

Domingo

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### FABLYN 500 microgramos comprimidos recubiertos con película lasofoxifeno

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es FABLYN y para qué se utiliza
2. Antes de tomar FABLYN
3. Cómo tomar FABLYN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de FABLYN
6. Información adicional

#### 1. QUÉ ES FABLYN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

FABLYN se utiliza para tratar la osteoporosis después de la menopausia (osteoporosis postmenopáusica) en mujeres que tienen probabilidad de sufrir fracturas de los huesos, especialmente en la columna vertebral, las caderas y en las muñecas. Pertenecen a un grupo de medicamentos que se conocen como Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERM).

En mujeres con osteoporosis postmenopáusica, FABLYN reduce tanto el riesgo de fracturas de la columna (fracturas vertebrales), como de otros tipos de fracturas (fracturas no vertebrales), salvo las fracturas de cadera.

#### 2. ANTES DE TOMAR FABLYN

##### No tome FABLYN

- si es alérgico (hipersensible) al lasofoxifeno o a cualquiera de los demás componentes de FABLYN.
- si tiene actualmente o ha tenido anteriormente trastornos de la coagulación de la sangre, por ejemplo en las venas, en los pulmones o en los ojos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis venosa retiniana).
- Si tiene sangrado vaginal. Su médico deberá determinar la causa del sangrado **antes de iniciar el tratamiento.**
- si todavía puede quedarse embarazada.
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

##### Tenga especial cuidado con FABLYN

- **si está inmovilizada durante algún tiempo**, como por ejemplo como consecuencia de una estancia hospitalaria o por tener que guardar reposo durante el tiempo de recuperación después de una cirugía o por causa de alguna enfermedad, puesto que estas circunstancias pueden aumentar el riesgo de sufrir coágulos sanguíneos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis venosa retiniana). **Su médico puede aconsejarle interrumpir el tratamiento al menos 3 meses**

**antes de un periodo de reposo.** Puede reiniciar el tratamiento con FABLYN cuando se lo indique su médico, tan pronto como recupere la movilidad

- Si está tomando FABLYN, debe caminar o hacer ejercicio con las piernas y los pies a intervalos regulares cuando realice viajes largos. Esto es porque estar sentado en la misma posición durante un periodo largo de tiempo puede impedir un buen riego sanguíneo y aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos.

Es poco probable que FABLYN le produzca sangrado vaginal. Por tanto, no es de esperar que se produzca sangrado vaginal durante el tratamiento con FABLYN. Su médico deberá estudiarlo si esto le ocurre.

A continuación se enumeran algunas razones por las que este medicamento puede no ser el más apropiado en su caso. **Debe consultar a su médico antes de tomar FABLYN:**

- si tiene o ha tenido cáncer de mama.
- si sufre cualquier anomalía de mama inexplicable.
- si sufre una enfermedad grave de hígado.
- si sufre una enfermedad grave de riñón.

### **Uso de otros medicamentos**

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Si está en tratamiento con terapia estrogénica sustitutiva (TES) o terapia hormonal sustitutiva (THS), FABLYN podría no ser adecuado para usted.

### **Toma de FABLYN con los alimentos y bebidas**

FABLYN puede tomarse con o sin alimentos y/o bebidas.

### **Embarazo y lactancia**

Únicamente pueden tomar FABLYN las mujeres durante la postmenopausia y no deben tomarlo mujeres que todavía podrían quedarse embarazadas.

No tome FABLYN si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que puede que se excrete a través de la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de FABLYN sobre la capacidad para conducir o usar máquinas.

FABLYN no tiene influencia conocida sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de FABLYN**

FABLYN contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR FABLYN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de FABLYN indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis habitual es de un comprimido al día.

Trague el comprimido entero, sin partir. Puede tomarlo con o sin alimentos.

Si lo prefiere, puede tomarlo con agua o con otra bebida.

Su médico puede aconsejarle tomar suplementos de calcio y vitamina D mientras está en tratamiento con FABLYN si considera que la cantidad diaria que ingiere con la dieta no es suficiente.

**Si toma más FABLYN del que debiera**

Informe a su médico o farmacéutico si toma más comprimidos de los que debiera.

**Si olvidó tomar FABLYN**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el comprimido siguiente cuando le toque y continúe tomando FABLYN a las horas habituales.

**Si interrumpe el tratamiento con FABLYN**

Debe consultar a su médico antes de interrumpir el tratamiento con FABLYN.

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, FABLYN puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos que ocurrieron durante los estudios fueron de carácter leve.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con las distintas frecuencias descritas a continuación:

- Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
- Frecuentes: afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- Poco frecuentes: afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes
- Raros: afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes
- Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes
- Frecuencia no conocida: no puede calcularse la frecuencia en base a los datos disponibles.

**Los efectos adversos muy frecuentes:**

- Calambres musculares

**Los efectos adversos frecuentes:**

- Sofocos
- Estreñimiento
- Presión en la parte inferior del abdomen
- Secreción vaginal
- Sudoración abundante

**Los efectos adversos poco frecuentes:**

- Infección del tracto urinario, sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar urgentemente, incontinencia urinaria
- Dolor o presión abdominal, dolor de espalda, de cuello, en las articulaciones o en el pecho
- Cansancio, sangrado anormal o excesivo frecuentemente por la nariz
- Diabetes (los síntomas típicos son sed excesiva, orinar con frecuencia)

- Sensación de ardor, mareos, entumecimiento, alteración de la memoria, alteración o pérdida parcial de la movilidad de las extremidades, dolor de cabeza, síndrome de piernas inquietas (urgencia irresistible de mover las piernas para dejar de sentir una sensación incómoda)
- Latidos del corazón irregulares o anormales, aumento de la frecuencia cardíaca
- Hinchazón de las manos, brazos, pies o piernas, dolor en las extremidades
- Tos, dificultad para respirar, congestión de nariz, moqueo
- Sequedad de boca, flatulencia (acumulación excesiva de aire o gases en el estómago o en el intestino), dolor de estómago
- Sequedad de ojos, caída del cabello, erupción cutánea, sudores nocturnos, picor, sensación de calor, aumento de peso
- Rigidez en las mamas, dolor en las mamas, sangrado vaginal, picor en la zona genital

#### **Los efectos adversos raros:**

- Infección de oídos, de los ojos, infección de las vías respiratorias o de la piel, diarrea, sangre en heces
- Alteración del apetito
- Sueños anormales, cambios de humor
- Mareos, alteración de la sensación del gusto, convulsiones, migraña, debilidad de los brazos o las piernas, ciática (dolor que se siente en la parte baja de la espalda, nalgas y/o en varias partes de la pierna y pies; típicamente en un lado del cuerpo)
- Alteración de la vista, dolor de ojos, picor de ojos, párpados hinchados, enrojecimiento de los ojos, dolor de oídos.
- Lesiones en los labios, cambio en los hábitos intestinales, dificultad al tragar, úlceras en la boca, acidez de estómago, dolor en la boca, dolor anal.
- Ictericia (coloración amarillenta en la piel y en los ojos), cambios en los resultados de los análisis de sangre indicadores de la función del hígado.
- Boca seca, tacto inusual del pelo, trastornos en las uñas, erupción cutánea, oscurecimiento de la piel, alteración de la forma de los dedos, lesión de la piel
- Micción dolorosa (dolor al orinar), sangre en orina
- Secreción mamaria, hinchazón de mama, dolor en la vagina, venas varicosas
- Disminución del pulso en los pies, cardenales

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

#### **5. CONSERVACIÓN DE FABLYN**

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

No utilice FABLYN después de la fecha de caducidad que aparece en el blister o en la etiqueta del frasco y en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica..

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

##### **Composición de FABLYN**

- El principio activo es lasofoxifeno. Cada comprimido recubierto contiene tartrato de lasofoxifeno, equivalente a 500 microgramos de lasofoxifeno.



- Los demás componentes son lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, laca aluminio FCF amarillo Sunset (E110), hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171), y triacetina.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

FABLYN son comprimidos recubiertos con película de forma triangular, de color melocotón, grabados con la palabra “Pfizer” en una cara y con las siglas “OPR 05” en la otra.

Los comprimidos se suministran en envases blister de 7, 28 ó 30 comprimidos y en frascos de 90 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

El titular de la autorización de comercialización es Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Alemania.

El responsable de la fabricación es Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Alemania.

**Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.**

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

Medicamento con autorización anulada