

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi Õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lasofoksifeentarraati koguses, mis vastab 500 mikrogrammile lasofoksifeenile.

Abiaine: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 71,34 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kolmnurksed virsikuvärvi õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer“ ja teisele küljele „OPR 05“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

FABLYN on näidustatud postmenopausaalses eas naiste osteoporoosi raviks, kellel esineb luumurdude suurenenud tekkerisk. On näidatud olulist lülisamba ja teistsuguste murdude (kuid mitte puusaluumurdude) vähenemist (vt lõik 5.1).

Valides FABLYN'i või muid ravimeid, sealhulgas östrogeene postmenopausaalsete naiste raviks, tuleb mõelda menopausi sümptomitele, ravimite toimele emaka- ja rinnanäärmekudedele ning kardiovaskulaarsetele riskidele ja kasudele (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud (postmenopausaalses eas) naised:

Soovitatav annus on üks 500 mikrogrammine tablett ööpäevas.

Tabletti võib võtta ükskõik millisel kellaajal sõltumata toidu ja jookide tarvitamisest.

Dieedile tuleb lisada kaltsiumi ja/või D-vitamiini, kui nende ööpäevane tarbimine on ebapiisav. Postmenopausaalses eas naised vajavad päevas keskmiselt 1500 mg kaltsiumi. D-vitamiini soovitatav kogus on 400...800 TÜ ööpäevas.

Lapsed ja noorukid vanuses alla 18 aasta:

FABLYN'i kasutamiseks lastel ja noorukitel puudub näidustus, sest see ravim on mõeldud ainult postmenopausis naistele. Seetõttu ei ole ravimi ohutust ja efektiivsust antud eagrupid uuritud (vt lõik 5.2).

Eakad naised (65-aastased ja vanemad):

Eakatel naispatsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksapuudulikkus:

Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Lasofoksifeeni ohutust ja tõhusust ei ole hinnatud maksapuudulikkusega patsientidel maksa funktsionaalse testi väärtusega >1,5 ULN, seetõttu tuleb FABLYN'i nendele patsientidele manustada ettevaatlikult.

Neerupuudulikkus:

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Lasofoksifeeni ohutust ja tõhusust ei ole hinnatud raske neerupuudulikkusega patsientidel, seetõttu tuleb FABLYN'i nendele patsientidele manustada ettevaatlikult.

Haigusprotsessi kroonilise iseloomu tõttu on FABLYN ette nähtud pikaajaliseks kasutamiseks (vt lõik 5.1).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Aktiivsed või anamneesis varasemad venoossed trombemboolilised sündmused, sealhulgas süvaveeni tromboos, kopsuemboolia ja reetina veeni tromboos.

Ebaselge põhjusega emakaverejooks.

Rasedus ja imetamine: FABLYN'i määratakse ainult postmenopausaalses eas naistele. Seda ei tohi võtta fertiilses eas naised, rasedad ja imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliinilistes uuringutes esines FABLYN'iga suurem venoosete trombembooliliste sündmuste (süvaveeni tromboos ja kopsuemboolia) risk võrreldes platseeboga. Võivad esineda ka teised trombemboolilised sündmused. Samuti on FABLYN'i puhul platseebost sagedamini teatatud vähemtõsisest tüsistusest, pindmisest tromboflebiidist. Patsientidel, kellel esineb ükskõik millise etioloogiaga venoosete trombembooliliste sündmuste risk, tuleb kaaluda riski-kasu suhet (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Et immobilisatsioon suurendab venoosete trombembooliliste tüsistuste riski sõltumata ravist, tuleb ravi FABLYN'iga katkestada vähemalt 3 nädalat enne kõiki pikaajalisi immobilisatsioone (nt operatsioonijärge taastumine, pikaajaline voodiravi) ja ravi võib jätkata alles siis, kui patsient on täielikult haiglast välja kirjutatud. Lisaks soovitatakse pikaajaliste reiside jooksul FABLYN'i võtvatel naistel perioodiliselt ringi liikuda.

Kõiki selgitamatuid tupeverejookse tuleb kliiniliselt uurida. FABLYN'i ja platseeboga ravitud rühmades oli samasugune endomeetriumi hüperplaasia ja sama suur endomeetriumi vähi esinemissagedus (vt lõik 5.1).

Lasofoksifeeni kasutamisel on täheldatud healoomulisi toimeid endomeetriumi suhtes. Viimaste hulka kuulusid tupeverejooksude esinemissageduse vähenemine mõnedel indiviididel ning tsüstilised muutused endomeetriumis, mis olid täheldatavad ultraheliuuringus, ning healoomuline tsüstiline atrofia (üks atroofilise endomeetriumi variantidest) histoloogilisel uuringul. Nimetatud tsüstilised muutused põhjustasid endomeetriumi paksenemise umbes 1,5 mm võrra. Nende healoomuliste toimete tulemusena sooritati PEARL'i uuringus FABLYN'iga ravitud patsientide rühmas rohkem diagnostilisi

emakaprotseduure kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kuid kliinilises praktikas ei nõua need healoomulised muutused tupeverejooksu puudumisel naiste edasist uurimist (vastavalt postmenopausis naiste uurimise juhistele), sest diagnostiliste emakauuringute risk asümptomaatilistel naistel on suurem kui neist saadav võimalik kasu. Patolooge tuleb endomeetriumi histoloogilisel uurimisel informeerida lasofoksifeeni kasutamisest, et tagada healoomulise tsüstilise atroofia täpne diagnoosimine.

Samaaegset FABLYN'i ja süsteemse östrogeen- või hormoonravi kasutamist ei ole uuritud ja seetõttu ei soovitata kasutada FABLYN'i samal ajal koos süsteemsete östrogeenidega.

FABLYN'i ei ole uuritud varasema rinnavähi anamneesiga naistel. Andmed puuduvad nende ravimite samaaegse kasutamise kohta varase või kaugelearenenud rinnavähi raviks kasutatavate ravimitega.. Seetõttu võib FABLYN'i kasutada osteoporoosi raviks alles pärast rinnavähi ravi, sealhulgas adjuvantravi lõpetamist.

Iga seletamatut normist kõrvalekallet rindades ravi ajal FABLYN'iga tuleb uurida. FABLYN ei elimineeri rinnavähi riski (vt lõik 5.1).

FABLYN võib suurendada kuumahoogude esinemissagedust ja see ei ole tõhus östrogeenidefitsiidiga seotud kuumahoogude vähendamisel. Mõnel asümptomaatilisel patsiendil võivad kuumahood esineda ravi alguses.

Väheste olemasolevate kliiniliste andmete põhjal võib suukaudsete östrogeenide poolt põhjustatud hüpertriglütserideemiaga (>5,6 mmol/l) patsientidel lasofoksifeen põhjustada olulise seerumi triglütseriidide sisalduse suurenemise. Nimetatud patsientidel tuleb ravi ajal lasofoksifeeniga jälgida seerumi triglütseriidide sisaldust.

Lasofoksifeen seondub suures ulatuses vereplasma valkudega ja selle kliirens on peamiselt metaboolne ning ravim allub enterohepaatilisele retsirkulatsioonile (vt lõik 5.2). FABLYN'i ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud patsientidel, kelle maksa funktsionaalse testi väärtus on >1,5 üle normi ülapiiri (ULN), seetõttu tuleb FABLYN'i kasutamisel nimetatud patsientidel olla ettevaatlik.

FABLYN'i ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud raske neerupuudulikkusega patsientidel, seetõttu tuleb FABLYN'i kasutamisel nimetatud patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

FABLYN sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega, nagu galaktoosi talumatus, Lappi laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kolestüramiin (anioonvahetusvaik), flukonasooli (CYP2C9 inhibiitor), ketokonasooli (CYP3A4/5 inhibiitor) ja paroksetiini (CYP2D6 inhibiitor) kliiniliselt oluliste toimete puudumise alusel lasofoksifeeni farmakokineetikale ei ole tõenäoline, et teised anioonvahetusvaigud ja muud nende CYP isovormide inhibiitorid põhjustaksid kliiniliselt olulisi muutusi FABLYN'i ekspositsioonis. Seega ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lasofoksifeeni kliirens võib olla suurenenud patsientidel, kes saavad pikaajast ravi CYP3A4 indutseerijatega ja uridiini difosfaat glükuronosüültransferaasidega (UGTd) (näiteks fenütoiin, karbamasepiin, barbituraadid ja naistepuna), mis võib põhjustada lasofoksifeeni tasakaalukontsentratsiooni vähenemise ja efektiivsuse languse.

Ketokonasool - tugev CYP3A4/5 inhibiitor ketokonasool suurendas lasofoksifeeni süsteemset ekspositsiooni 20% võrra, mida ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Paroksetiin - tugev CYP2D6 inhibiitor paroksetiin suurendas lasofoksifeeni süsteemset ekspositsiooni 35% võrra, mida ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Prootonpumba inhibiitorid – andmed prootonpumba inhibiitorite ja lasofoksifeeni samaaegse kasutamise kohta puuduvad, seetõttu tuleb nende kasutamisel koos lasofoksifeeniga olla ettevaatlik.

Kliinilistes uuringutes ei muutnud lasofoksifeen dekstrometorfaani (CYP2D6 substraat) ja klooroksasooni (CYP2E1 substraat) metabolismi ega varfariini (CYP2C9 substraat), metüülprednisolooni (CYP3A4 substraat) või digoksiini (MDR1 P-glükoproteiini substraat) farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline, et FABLYN muudaks selliste ravimite farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse nende CYP isovormide kaudu või transporditakse MDR1 P-glükoproteiini poolt.

Varfariin - lasofoksifeenil puudus toime R- ja S-varfariini farmakokineetikale. Keskmise rahvusvahelise standardsuhte (INR) AUC ja INR'i maksimaalne väärtus pärast varfariini ühe annuse manustamist koos lasofoksifeeniga olid vastavalt umbes 8% ja 16% väiksemad kui pärast varfariini manustamist üksinda. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

FABLYN'i määratakse ainult postmenopausaalses eas naistele. Fertiliises eas naised ei tohi FABLYN'i kasutada (vt lõik 4.3). Lasofoksifeeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

FABLYN'i määratakse ainult postmenopausaalses eas naistele. FABLYN'i ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas lasofoksifeen eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud lasofoksifeeni eritumist piima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

FABLYN ei mõjuta teadaolevalt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

FABLYN'i ohutust osteoporoosi ravis hinnati ulatuslikus (8 556 patsienti) topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrollitud rahvusvahelises III faasi luumurdude uuringus (PEARLi uuring). Ravi kestus postmenopausaalses eas naistel oli 60 kuud, 2852 patsienti randomiseeriti saama FABLYN'i ja 2852 platseebot.

Nimetatud uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 12,9% naistest FABLYN-i rühmas ja 12,3% naistest platseeborühmas.

Venoossed trombemboolilised sündmused: Kõige tõsisemad FABLYN'iga seotud kõrvaltoimed olid venoossed trombemboolilised sündmused (VTE) (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja reetina veeni tromboos). 5-aastase jälgimise jooksul tekkis VTE37-1 FABLYN'iga ravitud naisel (1,3% ehk 2,90 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta) võrrelduna 18 naisega platseeborühmas (0,6% ehk 1,41 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ja vastav riskimäär oli 2,06 (95%-lised usalduspiirid: 1,17, 3,61).

Nagu ka teiste selektiivsete östrogeenireseptorite modulaatorite (SERM) puhul, täheldati PEARL uuringus ka lasofoksifeeni kasutamisel trombotsüütide arvu mõningast vähenemist (umbes 4%).

Sagedasteks kõrvaltoimeteks, mida seostati FABLYN'i raviga, olid lihaskrambid, kuumahood ja eritis tupest. Lihaskrambid esinesid umbes ühel patsiendil 9-st. Kuumahood esinesid umbes ühel patsiendil 11-st ja neist teatati sagedamini ravi esimese 6 kuu jooksul. Eritis tupest esines umbes ühel patsiendil 26-st.

FABLYN'i ohutust osteoporoosi ravis hinnati ka II faasi platseebkontrollitud uuringus Jaapani, Korea ja Taivani naistel. Postmenopausaalses eas naiste ravi kestus oli 12 kuud, 124 patsient said FABLYN'i ja 125 platseebot. 3,2% FABLYN'iga ravitud naistest ja 8,0% platseeboga ravitud naistest katkestas ravi kõrvaltoime tõttu. Nimetatud uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 3,2% naistest FABLYN-i rühmas ja 83% naistest platseeborühmas.

Tabelis 1 on toodud kahes osteoporoosi ravi kliinilises uuringus esinenud kõrvaltoimete loetelu, mille esinemissagedus oli suurem kui platseebol.

Enamus uuringute ajal esinenud kõrvaltoimetest olid kerged ega vajanud tavaliselt ravi katkestamist.

Kõrvaltoimed on ära toodud organsüsteemide ja sageduse alusel (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)). Igas esinemissageduse grupis ei ole kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras, vaid alfabeetiliselt.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis esinesid platseebkontrollitud osteoporoosi ravi kliinilistes uuringutes sagedamini FABLYN'iga ravitud naistel kui platseeboga ravitud naistel.

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kuseteede infektsioon, tupe infektsioon, tupe kandidoos, vulvovaginiit
<i>Harv:</i>	Bronhiit, divertikuliit, furunkel, genitaal kandidoos, impetiigo, infektsioosne artriit, labürintiit, püelonefriit, püomeetra, seeninfektsioon, silma herpes simplex'i infektsioon, tselluliit, tservitsiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Emaka leiomüoom, fibroom
<i>Harv:</i>	Endomeetriumi kasvaja, healoomuline paratüreoidkasvaja, healoomuline rinnakasvaja, hemangioom, kasvaja, krooniline lümfoidne leukeemia, maksa pahaloomuline kasvaja, leiomüoom, melanotsüütiline neevus, naise reproduktiivorganite kasvaja, plasmarakuline müeloom, rinnafibroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Aneemia, makrotsütoos, trombotsütopeenia
<i>Harv:</i>	Hüpokromaasia, megaloblastiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	
<i>Harv:</i>	Hooajaline allergia
Endokriinsüsteemi häired	
<i>Harv:</i>	Hüperparatüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Suhkurtõbi
<i>Harv:</i>	II tüüpi suhkurtõbi, anoreksia, hüpertriglütserideemia, hüpoalbumineemia, hüpofosfateemia,

	söögiisu suurenemine, söögiisu vähenemine, tetaania
Psühhiaatrilised häired	
<i>Harv:</i>	Ebanormaalsed unenäod, tsüklotüümne isiksusehäire
Närvisüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Ajuinfarkt, peavalu, põletustunne, rahutute jalgade sündroom
<i>Harv:</i>	Alzheimeri tüüpi dementsus, amneesia, auraga migreen, düsgeusia, epilepsia, hüdrotseefalus, hüpogeusia, ishias, migreen, motoorsete neuronite haigus, mäluhäired, närvikompressioon, parees, posturaalne pearinglus, presünkoop, vaskulaarne peavalu
Silma kahjustused	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silmade kuivus
<i>Harv:</i>	Afaakia, ebavõrdsed pupillid, konjunktiivi hüperemia, konjunktiivi verejooks, koriaoretinopaatia, kuiv keratokonjunktiviit, maakula degeneratsioon, nägemishäire, reetina irdumine, reetina vaskulaarne häire, retinopaatia, silma hüperemia, silmakihelus, silmalau turse, silmaverejooks, vähenenud nägemisteravus
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Harv:</i>	Asendivertiigo, ebamugavustunne kõrvas, sisekõrva häire
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Palpitatsioonid, tahhükardia
<i>Harv:</i>	cor pulmonale, kardiomegalia, siinussõlme blokaad, supraventrikulaarsed ekstrasüstolid, südamepuudulikkus, trikuspidaalklapi rike
Vaskulaarsed häired	
<i>Sage:</i>	Kuumahood
<i>Aeg-ajalt:</i>	Flebiit, pindmine tromboflebiit, süvaveenide tromboos, tromboflebiit, venoosne staas, õhetus
<i>Harv:</i>	Aordi aneurüsm, arterite oklusiivne haigus, embolism, hematoom, hemorraagia, jäsme venoosne tromboos, kapillaarne häire, lümfostaas, tromboos, vahelduv lonkamine, venoosne tromboos, veresoonte stenoos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Allergiline riniit, kopsuemboolia, köha
<i>Harv:</i>	Kopsugranuloom, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, vasomotoorne riniit
Seedetrakti häired	
<i>Sage:</i>	Kõhukinnisus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Alakõhu valu, gastriit, kõhuvalu, meteorism, suukuivus, ärritatud soole sündroom, ülakõhu valu
<i>Harv:</i>	Anaalfissuur, anaalspasm, duodeniit, düsfaagia, ebamugavustunne kõhus, haavandiline koliit, kaksteistsõrmiksoole haavand, keiliit, keiloos, kubemesong, kõhu hellus, maapolüübid, rektaalne polüüüp, suu haavandumine, suuvalu, ösofagiit
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Maksa steatoos, sapikivitõbi
<i>Harv:</i>	Hepatiit, ikterus, koletsüstiit, maksa häire, sapijuha kivi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Sage:</i>	Hüperhidroos
<i>Aeg-</i>	Alopeetsia, erütem, sügelus, öine higistamine

<i>ajalt:</i>	
<i>Harv:</i>	Angioödem, ebanormaalne juuste tekstuur, generaliseerunud kihelus, kuiv nahk, küunte häire, makulopapuloosne lööve, naha hüperpigmentatsioon, nahakahjustus, nahaturse, nahaärritus, onühhoklaasia, pruriitiline lööve, roosvistik, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioon
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihaskrambid
<i>Aeg-ajalt:</i>	Jäsemevalu, kaelavalu, seljavalu
<i>Harv:</i>	Artropaatia, bursiit, daktüliit, eksostoos, hemartroos, jäsemete kontraktuur, koktsüüüinia, konksjad küüned, kostokondriit, lihaskontraktuur, lihas-luukonna ebamugavustunne, lihastõmblused, liigesejäikus, lõualuu valu, periartriit, reumatoidartriit, supraspinaalsidemete rebend, tenosüoviit
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kusepidamatus, noktuuria, pollakisuuria, ureetra häire, uriinipakitsus
<i>Harv:</i>	Hüperkaltsiuuria, hüpertooiniline põis, kusepõie polüüp, kuseteede häire, nefroskleroos, põiekivi, ureetra verejooks
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Sage:</i>	Emakapolüüp, Endomeetriumi häired, endomeetriumi hüpertroofia* (sonograafiline endomeetriumi paksus), eritis tupest, tsüstotseele, vaginaalsed häired
<i>Aeg-ajalt:</i>	Emakakaela düsplaasia, emakakaela erosioon, emakakaela häire, emakakaela polüüp, emaka prolaps, endomeetriumi hüperplaasia** (uuriija teate alusel), eritis genitaalidest, hüdrometra, kolpotseele, metrorraagia, naiste rinnahäire, postmenopausaalne verejooks, rektotseele, rinna induratsioon, rinnavalu, vaginaalne prolaps, vaginaalne verejooks, verejooks genitaalidest, vulvovaginaalne kihelus
<i>Harv:</i>	Adenomüoos, emakakaela lameepiteeli metaplaasia, emakamanuste tsüst, emaka moodustis, emakaverejooks, eritis rinnast, genitaalide kihelus, häbeme häire, häbeme veenilaiendid, kliitori suurenemine, munajuha tsüst, munasarjade moodustis, perineumi latseratsioon, rinnafibroos, rinnanibu häire, rinnanibu valu, rinnaturse, tupeerosioon, tupepõletik, tupeseina kongestsioon, tupevalu
Kaasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	
<i>Harv:</i>	Veenide väärendid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Sage:</i>	Ootamatu ravigastus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kuumaturune, perifeerne turse, valu rinnus, väsimus
<i>Harv:</i>	Ebamugavustunne rinnus, hüpertermia, moodustis, polüüp, purjusoleku tunne, põletik, turse
Uuringud	
<i>Sage:</i>	Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine
<i>Aeg-ajalt:</i>	Alaniinaminotransferaasi tõus, emakakaela äigepreparaadi normist kõrvalekalle, kehakaalu tõus, vere suhkrusisalduse suurenemine, transaminaaside tõus
<i>Harv:</i>	5' nukleotidaasi tõus, elektrokardiogrammi T-sakk ebanormaalne, gamma-glutamüültransferaasi tõus, hepatiit B pinnaantigeen positiivne, kopsuröntgen normist erinev, luutiheduse vähenemine, madala tihedusega lipoproteiini suurenemine, munasarjade ultraheliuuring ebanormaalne, pulsi nõrgenemine jalal, rinna ultraheliuuring ebanormaalne, suure tihedusega lipoproteiini vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, vere albumiinisalduse vähenemine, vere kreatiini normist erinev, vere olemasolu uriinis, vere triglütseriidide tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	

<i>Harv:</i>	Ekskoriatsioon, genitaalide vigastus, hambamurd, jäsme vigastus, lülisamba murd, lülisamba rinnalülide murd, pehmete kudede vigastus, skeletivigastus
--------------	---

* Endomeetriumi hüpertroofia on MedDRA sõnaraamatu termin, mis väljendab sonograafilisi endomeetriumi paksuse leide.

** Endomeetriumi hüperplaasia juhud põhinevad pigem uurija teadatel kui histopatoloogilistel leidudel ega vaja histoloogilist kinnitust.

4.9 Üleannustamine

FABLYN'i üleannustamisest ei ole teatatud.

Lasofoksifeeni on manustatud postmenopausaalses eas naistele kuni 100 mg üksikannusena (200-kordne soovitatav annus) ja korduvate annustena kuni 10 mg päevas (20-kordne soovitatav annus) kuni ühe aasta jooksul annusega seotud tõsiste kõrvaltoimeteta.

Spetsiifilist antidooti FABLYN'i jaoks ei ole. Üleannustamise korral tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid patsiendi sümptomite alusel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Selektiivne östrogeeni retseptori modulaator (SERM), ATC-kood: {not yet assigned}

Östrogeenisalduse vähenemine pärast menopausi või ooforektoomiat põhjustab kiirenenud luukadu luuringluse suurenemise tõttu, mille korral luu resorptsioon ületab luuteket. Suurenenud ringlus põhjustab kiirenenud luukadu, sest luu moodustumise kompensatoorne suurenemine ei ole piisav luu suurenenud resorptsiooni tasakaalustamiseks. Mõnedel naistel viivad need muutused lõpuks luumassi vähenemise, osteoporoosi ja luumurdude, eriti lülisamba-, puusa- ja randmemurdude suurenenud riskini. Lülisamba lülide murrud on kõige tavalisem osteoporoosilise murru tüüp postmenopausaalses eas naistel.

Lasofoksifeen on SERM, mille bioloogilisi toimeid vahendatakse suures osas östrogeeni retseptoritega seondumise teel. See seondumine aktiveerib mõned östrogeensed teed ja blokeerib teised. Lasofoksifeen põhjustab koe- ja rakuspetsiifilisi toimeid östrogeenitundlikes kudedes.

Kliinilised andmed viitavad, et FABLYN'il on östrogeenitaoline agonistlik toime luudele ja antagonistlikud toimed rinnanäärmele. FABLYN'i toimed luule väljenduvad luu ainevahetuse markerite sisalduse vähenemisena seerumis ja uriinis, luu mineraalse tiheduse (BMD) suurenemisena ja luumurdude esinemissageduse vähenemisena.

Toimed luustikule:

Luu ainevahetus

Osteoporoosi ravi uuringutes andis ravi FABLYN'iga tulemuseks pideva statistiliselt olulise luu resorptsiooni ja luu moodustumise markerite vähenemise, mida väljendasid muutused luu ainevahetuse markerite sisalduses seerumis ja uriinis (nt C-telopeptiid ja luu moodustumise markerid: osteokaltsiin, 1. tüüpi prokollageeni N-terminaalne propeptiid ja luuspetsiifiline aluseline fosfataas). PEARL uuringu

alluuringus oli luu ainevahetuse markerite supressioon nähtav 3 kuu möödudes ja püsis 36-kuulise jälgimisperioodi jooksul.

Suure rahvusvahelise luumurdude uuringu 5 aasta tulemused (PEARL)

FABLYN'i toimet luumurdude sagedusele (tabel 2) uuriti 5 aasta jooksul ning BMD'd ja luu biomarkereid postmenopausaalses eas osteoporoosiga naistel 3 aasta jooksul PEARL'i uuringus. Uuringupopulatsioon koosnes 8556 postmenopausaalsest osteoporoosiga naisest. Osteoporoosi defineeriti madala BMD abil (lülisamba või puusa BMD vähemalt 2,5 standardhälvet alla tervete noorte naiste keskmise väärtuse). Uuringusse kaasatud naiste keskmine vanus oli 67 aastat (ulatus 59...80 aastat) ja keskmine menopausist möödunud aeg oli 20 aastat. Kõik uuringus osalevad naised said kaltsiumi (1000 mg päevas) ja D-vitamiini (400...800 TÜ päevas).

Tabel 2: Luumurdude sagedus postmenopausaalsel naistel 5 aasta jooksul

	FABLYN	Platseebo	Suhtelise riski vähenemine (95% UI) võrreldes platseeboga
Uued radiograafilised lülisamba murrud Uute murdudega patsientide protsent	n=2748 5,6%	n=2744 9,3%	41% ^a (28%, 52%)
Uus radiograafiline lülisamba murd patsientidel, kellel uuringu alguses esines ≥ 1 luumurru Uute murdudega patsientide protsent	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% ^b (21%, 57%)
Uus radiograafiline lülisamba murd patsientidel, kellel uuringu alguses ei esinenud ühtki luumurru Uute murdudega patsientide protsent	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% ^c (23%, 55%)
Mitte-lülisamba murrud Mitte-lülisamba murdudega patsientide protsent	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% ^d (9%, 36%)
Kõik kliinilised luumurru Kliiniliste luumurdudega patsientide protsent	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% ^e (12%, 36%)
Lühendid: n = patsientide arv; UI = usaldusintervallid ^a p < 0,0001; ^b p = 0,0004; ^c p = 0,0002; ^d p = 0,0020; ^e p = 0,0004			

-Radiograafilised lülisamba murrud

FABLYN vähendas oluliselt uute radiograafiliste lülisamba murdude esinemissagedust (välja arvatud varasemate murdude halvenemine) 9,3 %-lt platseebo puhul kuni 5,6 %-ni FABLYN'i puhul (suhtelise riski vähenemine = 41%, p<0,0001). Seda langust täheldati esimesel aastal ja see säilis 5 aasta jooksul.

Uuringu alguses olemasoleva lülisamba murruga naistel vähendas FABLYN oluliselt uute radiograafiliste lülisamba murdude sagedust 14,2%-lt platseebo puhul kuni 8,7%-ni FABLYN'i puhul (suhtelise riski vähenemine = 42%, p = 0,0004). Uuringu alguses ilma olemasoleva lülisamba murruta naistel vähendati oluliselt uute radiograafiliste lülisamba murdude sagedust 7,4%-lt platseebo puhul kuni 4,4%-ni FABLYN'i puhul (suhtelise riski vähenemine = 41%, p = 0,0002).

5 annustamisaasta jooksul esines FABLYN'i rühmas oluliselt vähematel naistel mitmeid radiograafilisi lülisamba murde võrreldes platseebo rühmaga (p < 0,0001).

Oluliselt vähematel FABLYN'iga ravitud naistel esines mõõduka kuni raske raskusastmega lülisamba murde (määratuna Genanti skaala alusel) võrreldes platseeboga ravitud naistega (5,2% platseeborühma naistel võrreldes 3,3%-ga FABLYN'iga ravitud naistel; p = 0,0006).

-Mitte-lülisamba murrud

FABLYN vähendas oluliselt mitte-lülisamba murdude esinemissagedust 10,4%-lt platseebo puhul kuni 8,1%-ni FABLYN'i puhul (suhtelise riski vähenemine = 24%, $p = 0,0020$). Seda langust täheldati esimesel aastal ja see säilis 5 aasta jooksul. Mitte-lülisamba murdude esinemissageduse vähenemist täheldati ka raske osteoporoosiga postmenopausaalsetel naistel (rasket osteoporoosi defineeriti kui lülisamba nimmeosa BMD T-skoori $\leq -2,5$ + olemasolevat luumurdu või BMD T-skoori ≤ -3 uuringu alguses) ($p = 0,0183$).

-Kõik kliinilised luumurrud

FABLYN vähendas oluliselt kõigi kliiniliste luumurdude esinemissagedust 12,1%-lt platseebo puhul kuni 9,3%-ni FABLYN'i puhul (suhtelise riski vähenemine = 25%, $p = 0,0004$). Seda langust täheldati esimesel aastal ja see säilis 5 aasta jooksul.

-Luu mineraalne tihedus

PEARL uuringu 3-aastasest alluuringus ($n=760$) suurendas FABLYN oluliselt BMD'd (võrreldes platseeboga) lülisamba nimmeosas (3,3%), kogu puusas (3,0%), reieluu kaelas (3,3%), suures trohhanteris (3,6%), intertrohhanterises piirkonnas (2,6%), Wardi kolmnurgas (5,9%) ja käsivarres (1,8%) kolmel aastal. Samuti suurendas FABLYN oluliselt kogu organismi mineraalisaldust (BMC) võrreldes platseeboga kolmel aastal. Olulist BMD suurenemist täheldati juba 3 kuu pärast lülisamba nimmeosas ja kogu puusas.

Tehti patsientide analüüs, kelle arstid olid suunanud, et kaaluda alternatiivse osteoporoosiravimi manustamise võimalust, kui esines üks järgnevaist: a) $\geq 7\%$ BMD vähenemine lülisamba nimmeosas (LS) või $\geq 10\%$ BMD vähenemine reieluu kaelas 12. kuul; b) $\geq 11\%$ BMD vähenemine LS'is või $\geq 14\%$ BMD vähenemine reieluu kaelas 24. kuul; c) ≥ 2 radiograafilise lülisamba murru uuringu jooksul 24. kuul. Sellised suunamised esinesid tunduvalt harvem FABLYN'i rühmas (0,9%) kui platseebo rühmas (3,3%).

Aasia patsientidel läbi viidud üheaastase uuringu tulemused

Samuti uuriti FABLYN'i toimeid BMD'le postmenopausaalsetel osteoporoosiga Jaapani, Korea ja Taivani naistel üheaastasest randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimedas osteoporoosi ravi uuringus. Uuringupopulatsioon koosnes 497 naisest osteoporoosiga, mida defineeriti kui madalat lülisamba BMD'd (T-skoor $\leq 2,5$). Selle uuringu naiste keskmine vanus oli 63 aastat (ulatus 44...79 aastat) ja keskmine menopausist möödunud aeg oli 13 aastat. Kõik uuringus osalevad naised said kaltsiumi (600...1200 mg päevas) ja D-vitamiini (400...800 TÛ päevas).

Selles uuringus vähendas FABLYN oluliselt lülisamba ja puusa (kogu puusa ja kõigi puusa allkomponentide) BMD'd 2...4%. See vähendas samuti luu ainevahetuse markereid.

Luu histomorfomeetria

Kaheaastase lasofoksifeeni manustamise ajal moodustunud luu on normaalse kvaliteediga. Luukvaliteedi hindamiseks võeti luubiopsiad 71 BMD uuringuis osalevalt postmenopausaalselt naiselt pärast 2-aastast ravi. Lasofoksifeenravi järgselt ei esinenud osteomalaatsiat, luuüdi fibroosi, tsellulaarset toksilisust, põimikulist luud ega muid kõrvalekaldeid, mis mõjutavad luukvaliteeti.

Toimed endomeetriumi:

PEARL uuringus teatatakse järgnevatest FABLYN'i toimetest endomeetriumi.

FABLYN'i ja platseeboga ravitud naiste vahel ei esinenud erinevust endomeetriumi vähi ja endomeetriumi hüperplaasia esinemissageduses.

Lasofoksifeen võib olla seotud healoomuliste toimetega endomeetriumile: ultrahelis nähtav endomeetriumi tsüstiline muutus ja histoloogiliselt healoomuline tsüstiline atroofia (endomeetriumi atroofia vorm), mis põhjustab keskmise endomeetriumi paksuse suurenemist umbes 1,5 mm võrra. Kliinilises praktikas ei nõua need healoomulised muutused postmenopausaalsetele naistele ettenähtud juhiste kohaselt edasist hindamist nendel, kellel vaginaalne verejooks puudub (vt lõik 4.4).

Endomeetriumi tsüstilise muutuse ja endomeetriumi paksuse esinemissagedust analüüsiti uuringupopulatsiooni alarühmal (298 patsienti) iga-aastase transvaginaalse ultraheliuuringu (TVU) abil 3 aasta jooksul. Platseeboga ravitud naistel oli 3 aasta jooksul tsüstilise muutuse esinemine 1,9%, samas kui FABLYN'iga ravitud naistel oli see 20,4%. Kõik histoloogilised leiud olid healoomulised. Platseeboga ravitud naistel esines 3 aasta jooksul keskmiselt 0,7 mm endomeetriumi paksuse vähenemine võrreldes esialgsega, samas kui FABLYN'iga ravitud naistel esines keskmine suurenemine 1,4 mm. Suurenemist täheldati 12. kuu juures ja see ei tõusnud oluliselt 3 aasta jooksul. Mõnedel juhtudel täheldati, et need muutused lahenesid iseenesest ravi jooksul.

Kõigist naistest, kelle emakas oli uuringu alguses alles, teatati histoloogiliselt healoomulistest endomeetriumi polüüpidest 34-1 2302-st (1,5%) FABLYN'iga ravitud naisest võrreldes 18-ga 2309-st (0,8%) platseeboga ravitud naisest. Uuringupopulatsiooni alarühmas, kellel uuriti endomeetriumi histoloogiat (1080 patsienti) TVU-ga 3. aastal, teatati histoloogiliselt healoomulistest endomeetriumi polüüpidest 20-1 366-st (5,5%) FABLYN'iga ravitud naisest võrreldes 12-ga 360-st (3,3%) platseeboga ravitud naisest.

Vaginaalse verejooksu üldine sagedus oli väike ($\leq 2,6\%$ kõigis ravirühmades). Vaginaalsest verejooksust teatati 74-1 (2,6%) FABLYN'iga ravitud naisel võrreldes 37 (1,3%) platseeboga ravitud naisega. Uuringus osalejate arv, kes katkestasid ravi vaginaalse verejooksu tõttu, oli väike [FABLYN: 4 (0,1%), platseeb: 0].

Hüsterektoomiate arv FABLYN'i saavate naiste rühmas (27/2302 patsiendist, 1,2%) ja platseeborühmas (24/2309 patsiendist, 1,0%) oli sarnane. FABLYN'i toime hindamiseks diagnostiliste emakaprotseduuridele (st hüsteroskoopia, füsioloogilise lahuse infusiooniga sonohüsterogramm, endomeetriumi biopsia, polüpektoomia või silateerimine ja küretaaž) analüüsiti neid naisi, keda ei jälgitud plaaniliselt TVU-ga (4055 patsienti). Diagnostiline protseduur tehti sagedamini FABLYN'iga ravitud patsientidele (7,0%) kui platseebot saanud patsientidele (2,7%). Diagnostilised emakaprotseduurid tehti suuremal arvul FABLYN'iga ravitud patsientidel vaginaalse verejooksu (protokolli kohaselt) ja asümptomaatiliste endomeetriumi leidude (nt kahtlustatavad emakapolüübid, endomeetriumi paksus) tõttu.

Toimed rinnanäärmele:

PEARL uuringu 5 aasta jooksul (hõlmas 8556 patsienti) vähendas ravi FABLYN'iga võrreldes platseeboga invasiivse rinnavähi riski 85% võrra (platseeb: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (UI 0,04, 0,50)), kõigi rinnavähkide riski 79% võrra (platseeb: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (UI 0,08, 0,55)), östrogeenireseptor (ER-)positiivse invasiivse rinnavähi riski 83% võrra (platseeb: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (UI 0,05, 0,57)) ja östrogeenireseptor (ER-)positiivse rinnavähi riski 81% võrra (platseeb: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19 (UI 0,07, 0,56)). FABLYN ei suurenda ER-negatiivse rinnanäärmevähi või ER-negatiivse invasiivse rinnanäärmevähi tekkeriski. Need andmed toetavad järeldust, et lasofoksifeenil puudub sisemine östrogeeni agonisti aktiivsus rinnakoos.

Toimed lipiidide ainevahetusele ja kardiovaskulaarsele riskile:

FABLYN'i toimet lipiidide profiilile hinnati ulatusliku PEARL uuringu 3-aastases alluuringus, milles osales 1014 postmenopausaalset naist. Võrreldes platseeboga vähendas FABLYN oluliselt üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, LDL-iga seotud apolipoproteiin B-100 ja suure tundlikkusega C-reaktiivset valku (keskmised muutused vastavalt -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5%); olulisi muutusi võrreldes platseeboga ei täheldatud HDL-kolesterooli ega VLDL-kolesterooli osas. Statistiliselt oluline tõus võrreldes platseeboga esines apolipoproteiin A-1-l, mis on seotud HDL-kolesterooliga, ja seerumi triglütseriidide osas (keskmised muutused vastavalt 6,1% ja 4,9%).

5. aastal oli kogu uuringupopulatsioonis (N=8556) suurte koronaarsete sündmuste, sealhulgas koronaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, südame isheemiatõve, ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise ja revaskulariseerimisprotseduuride esinemissagedus oluliselt väiksem. FABLYN'iga ravitud patsientide hulgas esines 0,51 sündmust 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 0,75 sündmusega 100 patsiendiaasta kohta platseeboga ravitud patsientide rühmas (HR 0,68; 95% UI 0,50, 0,93, p=0,016). Samas uuringus ei esinenud 5. aastal FABLYN'iga ravitud patsientidel insuldi, sealhulgas hemorraagilise, isheemilise, emboolilise insuldi, teadmata tüüpi insuldi ja mööduvate isheemiliste hoogude riski suurenemist. Platseeborühmas hulgas esines 0,48 sündmust 100 patsiendiaasta kohta ja FABLYN'i saavas rühmas 0,36 sündmust 100 patsiendiaasta kohta (HR 0,75; 95% UI 0,51, 1,10, p=0,140).

Toime vulvaarsele ja vaginaalsele atroofiale (VVA):

FABLYN'i tõhusust VVA ravis uuriti kahes 12-nädalises III faasi uuringus postmenopausaalsetel naistel, kellel esinesid mõõdukad kuni rasked VVA nähud ja sümptomid sõltumata nende osteoporoosi staatuses (uuringus osales 889 patsienti). Mõlemas uuringus vähendas see patsientide kõige murettekitavama VVA sümptomi tõsidust, alandas vaginaalset pH'd, vähendas vaginaalsete parabasaalsete rakkude protsenti küpsemisindeksist (MI) ja suurendas vaginaalsete pindmiste rakkude protsenti MI'st. Sarnaseid tulemusi tupe pH ja MI osas täheldati ka PEARL uuringus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Konventsionaalsetes kliinilise farmakoloogia uuringutes hinnati lasofoksifeeni 758 inimesel. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis kasutati enam kui 2000 postmenopausaalse naise, sealhulgas osteoporoosi valitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide farmakokineetilisi andmeid.

Imendumine:

Lasofoksifeen imendub seedetraktist aeglaselt, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 6 tundi pärast manustamist. Suure rasvasisaldusega toidu tarbimine ei mõjuta lasofoksifeeni suukaudset biosaadavust. FABLYN'i võib manustada ükskõik millisel päevaajal sõltumata toidu või jookide tarvitamisest.

Jaotumine:

Lasofoksifeeni jaotusruumala (V/F) postmenopausaalsetel naistel on umbes 1350 liitrit.

Lasofoksifeen on suures ulatuses seotud vereplasma valkudega (>99%). Lasofoksifeen seondub nii albumiini kui ka α 1-happe glükoproteiiniga, samas ei mõjuta see ei varfariini ega propranolooli seondumist.

Metabolism:

Lasofoksifeeni biotransformatsiooni ja omadusi inimestel on määratud pärast ¹⁴C-ga märgistatud lasofoksifeeni suukaudset manustamist. Lasofoksifeen metaboliseerub inimestel suures ulatuses. Kindlaks on tehtud lasofoksifeeni viis metaboolset teed: otsene glükuroonimine, otsene sulfierimine,

fenüültetraliini rühma hüdroksüülimine (edasise katehoolvaheastmete konjugatiivse metabolismiga metüülimise ja glükuroonimise teel), pürrolidiintsükli oksüdeerimine ja fenüülhüdroksüülimine. Plasmas leiti kolm lasofoksifeeni metaboliiti: otsene glükuroniidkonjugaat, hüdroksüülitud metaboliidi glükuroniid ja metüülitud katehool.

Lasofoksifeeni peamiste tsirkuleerivate metaboliitide sidumisafiinsused olid vähemalt 31 ja 18 korda lasofoksifeenist väiksemad vastavalt östrogeeniretseptor alfa ja östrogeeniretseptor beeta suhtes, mis viitab sellele, et need metaboliidid ei suurenda tõenäoliselt lasofoksifeeni farmakoloogilist aktiivsust. Lasofoksifeeni oksüdeerimine mitmete tsütokroom P450 isoensüümide, sealhulgas CYP 2D6 ja 3A4/5 poolt ja selle konjugeerimine on kaks peamist lasofoksifeeni elimineerimise mehhanismi süsteemsest tsirkulatsioonist. Lasofoksifeeni suukaudne kliirens (CL/F) postmenopausaalsetel naistel on umbes 6,6 l tunnis.

Eliminatsioon:

Lasofoksifeeni poolväärtusaeg on umbes 6 päeva. Lasofoksifeen ja selle metaboliidid erituvad peamiselt roojaga ning väiksem osa aktiivsest aineist eritub uriiniga. Pärast ¹⁴C-ga märgistatud lasofoksifeeni suukaudset manustamist inimestele tuvastati 24. päevaks umbes 72% radioaktiivsest annusest (umbes 66% roojas ja 6% uriinis). Alla 2% manustatud annusest tuvastati uriinis muutumatut lasofoksifeenina.

Lineaarsus/mittelineaarsus:

Lasofoksifeenil on lineaarne farmakokineetika suures ulatuses pärast ühekordse (kuni 100 mg) ja korduva (kuni 20 mg üks kord ööpäevas) annuse manustamist. Lasofoksifeeni tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetika vastab tema üksikannuse farmakokineetika tulenevatele ootustele.

Tasakaalukontsentratsioonis on lasofoksifeeni poolväärtusaeg postmenopausaalsetel naistel umbes 6 päeva, mis põhjustab väikesi kontsentratsioonide kõikumisi 24-tunnise annustusintervalli korral.

Pediaatrilised patsiendid:

Lasofoksifeeni farmakokineetikat pediaatrilisel populatsioonil ei ole uuritud.

Eakad patsiendid:

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei esinenud kliiniliselt olulisi erinevusi lasofoksifeeni farmakokineetikas 40- kuni 80-aastastel patsientidel. Eakatel patsientidel ei ole FABLYN'i annuse kohandamine vajalik.

Rass:

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud olulisi erinevusi erinevate rasside vahel lasofoksifeeni farmakokineetikas. See analüüs hõlmas 2049 postmenopausaalset naist, kellest 85,5% olid europiidset, 8,6% Ladina-Ameerika, 3,4% Aasia ja 1,9% afroameerika päritolu. Jaapani ja Euroopa päritolu naiste hulgas sooritatud I faasi uuringu tulemused vastasid populatsiooni farmakokineetika analüüsile ja erinevusi lasofoksifeeni farmakokineetikas nendes kahes populatsioonis ei esinenud.

Soolised erinevused:

Et FABLYN on ette nähtud manustamiseks ainult postmenopausaalses eas naistele, ei ole sugude mõju lasofoksifeeni farmakokineetikale hinnatud.

Maksakahjustusega patsiendid:

Lasofoksifeeni uuriti manustades ühekordne 0,25 mg annus tervetele katseisikutele ja kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele. Plasma lasofoksifeeni ekspositsioon oli umbes sama tervetel katseisikutel ja kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) ning mõõdukalt suurenenud (38%) mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) võrreldes tervete katseisikutega. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole FABLYN'i annust vaja kohandada. Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid:

Et vähem kui 2% lasofoksifeeni eritub uriiniga muutumatul kujul, ei viidud läbi uuringut neerupuudulikkusega patsientidega. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei esinenud kliiniliselt olulisi erinevusi lasofoksifeeni farmakokineetikas postmenopausaalsete naiste (kelle hinnanguline kreatiniini kliirens oli 32 ml/min) ega normaalse kreatiniini kliirensiga patsientide vahel. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole FABLYN'i annust vaja kohandada (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lasofoksifeen ei osutunud mitte üheski testis genotoksiliseks. Rottide kaheaastases kartsinogeensusuuringutes (annuses ≥ 1 mg/kg ööpäevas; vereplasma AUC alusel 7 korda suurem süsteemne ekspositsioon, kui saavutatakse inimesel annuse korral 0,5 mg ööpäevas) täheldati isasrottidel neerude tubulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissageduse suurenemist ning emasrottidel munasarja granulaarrakkude kasvajate esinemissageduse suurenemist. Sarnases kaheaastases hiirte uuringus (annuses ≥ 2 mg/kg ööpäevas; vereplasma AUC alusel väiksem süsteemne ekspositsioon, kui saavutatakse inimesel annuse korral 0,5 mg ööpäevas) täheldati neerupealiste koorolluse adenoomide ja kartsinoomide, testiste interstitsiaalrakkude kasvajate, munasarja hea- ja pahaloosuliste kasvajate ning emaka näärmeliste polüüpide esinemissageduse suurenemist. Ehkki kõik need kasvajad arvatakse olevat tekkinud närilistele spetsiifiliste mehhanismide tõttu, ei ole nende leidude tähendus inimese puhul teada. Kolme- ja viieaastase kestusega uuringutes inimestel ei olnud kasvajate esinemissagedus lasofoksifeeni kasutanud naistel suurem kui platseeborühmas.

Lasofoksifeen ei olnud teratogeenne rottidel annuse korral kuni 10 mg/kg (ligikaudu 53 korda suurem ekspositsioon kui AUC inimestel) ega küülikutel annuse korral kuni 3 mg/kg (väiksem süsteemne ekspositsioon kui inimesel). Imperforaatse päraku, hüpoplastilise saba, tursete ja jäsemete painutuskontraktuuri suurenenud esinemissagedus, mida täheldati tiinete rottide loodetel annuse korral 100 mg/kg (ligikaudu 400 korda suurem ekspositsioon kui AUC inimestel), olid seotud suurenenud embrionaalse ja lootelise suremusega ning üldise arengupeatusega. Rottidel läbiviidud viljakusuuringus täheldati lasofoksifeeni annuse puhul ≥ 10 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 42 korda suurem ekspositsioon kui AUC inimestel) vähest toimet isasrottide reproduktiivsele funktsioonile, mille väljenduseks olid vähenenud populatsiooniindeks ning väiksem implantatsioonikohtade arv ja väiksem loodete arv viljastatud emastel. Emasloomadel, kellel manustati lasofoksifeeni annuses $\geq 0,01$ mg/kg/ööpäevas (väiksem süsteemne ekspositsioon kui inimesel), täheldati viljakuse vähenemist ning implanteerumise eelset ja järgset tiinuse katkemist, mille tulemuseks oli järglaste arvu vähenemine ning gestatsiooniaja pikenemine. Rottidega tehtud pre- ja postnataalsetes katsetes lükkas lasofoksifeen annuses $\geq 0,01$ mg/kg päevas poegimise edasi või katkestas selle, suurendas poegade suremust, muutis arengut ja vähendas kasvu. Üldiselt on loomadel täheldatud toimed reproduktiivsusele ja arengule sarnased teiste SERM'i klassi ühenditega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti südamik:

Veevaba laktoos

Mikrokristalne tselluloos

Kroskarmelloosnaatrium

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

FABLYN'i õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC blistrites alumiiniumfooliumist alusel või HDPE pudelites polüetüleen/alumiiniumfooliumiga vooderdatud polüpropüleen lastekindlate korkidega.

Blisterpakendid 7, 28 või 30 tabletiga ja pudelid 90 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH

Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

24 veebruar 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Ei ole kohaldatav.

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Saksamaa.

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUS TINGIMUSED JA -PIIRANGUD

Retseptiravim.

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Müügiloa hoidja peab tagama, et enne ravimi turustamise algust oleks kõigile tervishoiutöötajatele, kes hakkavad FABLYN'i välja kirjutama või kes suunavad FABLYN'i saavaid patsiente günekoloogilisele ultraheliuuringule, tagatud juurdepääs riski minimeerimise õppeprogrammile.

Programm on kättesaadav elektroonilises ja trükitud vormis, kusjuures mõlema sisu on identne.

Programmi materjalid on kättesaadavad järgmises vormis:

- veebipõhiselt
- CD-kettal
- paberile trükituna

Programm peab edasi andma peamisi sõnumeid:

- FABLYN suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski.
- Ravimi omaduste kokkuvõttel põhinevad soovitusel VTE riski vähendamiseks, sealhulgas vastunäidustus FABLYN'i kasutamiseks aktiivse VTE-ga või varasema VTE anamneesiga patsientidel.
- FABLYN kutsus esile morfoloogilisi muutusi, eelkõige endomeetriumi tsüstilist atroofiat. Selle tagajärjeks on endomeetriumi keskmise paksuse suurenemine.
- Kliiniliste uuringute andmetel on FABLYN'i põhjustatud morfoloogilised muutused healoomulised ega vaja edasisi uuringud, välja arvatud juhul, kui patsiendil esineb tupeverejooks.
- Viited üldtunnustatud rahvusvahelistele emakamuutuste jälgimise juhiste.
- Vajadusel lõpetada ravi FABLYN'iga ja uurida selgitamatuid tupeverejookse.

Programmiga peab olema kaasas ravimi omaduste kokkuvõtte täistekst.

Müügiloa hoidja peab ka patoloogidele tagama juurdepääsu õppeprogrammile. Nimetatud programm peab keskenduma FABLYN'i kasutatavate naiste endomeetriumi biopsiauringu tulemuste tõlgendamisele. See peab vastama üldtunnustatud rahvusvahelistele juhiste ja toetuma meditsiiniajakirjades avaldatud eelretsenseeritud artiklitele.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutuse järelevalvesüsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimiparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riski ohjamise plaan

Müügiloa hoidja kohustub ellu viima ravimiohutuse järelevalve lisategevused, mida on kirjeldatud ravimiohutuse järelevalveplaanis ja kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riski ohjamise plaani (RMP) versioonis 1.4 ning kõigis järgnevates Inimravimite Komitee (CHMP) poolt heakskiidetud riski ohjamise plaani (RMP) täiendustes.

CHMP juhtnõrde kohaselt inimesel kasutatavate ravimite riski ohjamise süsteemide kohta tuleb kaasajastatud riski ohjamise plaan esitada koos järgmise perioodilise ohutusaruandega (POA).

Lisaks sellele tuleb kaasajastatud riski ohjamise plaan esitada järgmistel juhtudel:

- uute andmete olemasolul, mis võivad mõjutada praeguseid ohutusnõudeid, ravimiohutuse järelevalveplaani või riski minimeerimisega seotud tegevusi
- 60 päeva jooksul pärast olulist ravimiohutuse järelevalve või riski minimeerimise alase tegevuse tähtaega
- Euroopa Ravimiameti (EMA) nõudel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKEND (30 õhukese polümeerikattega tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lasofoksifeentarraati koguses, mis vastab 500 mikrogrammile lasofoksifeenile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuumtihendatud karp.

Ärge kasutage kui pakend on olnud avatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABLYN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKEND (7 õhukese polümeerikattega tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lasofoksifeentarraati koguses, mis vastab 500 mikrogrammile lasofoksifeenile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuumtihendatud karp.

Ärge kasutage kui pakend on olnud avatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABLYN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL (90 õhukese polümeerikattega tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lasofoksifeentarraati koguses, mis vastab 500 mikrogrammile lasofoksifeenile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuumtihendatud karp.

Ärge kasutage kui pakend on olnud avatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABLYN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKEND (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lasofoksifeentarraati koguses, mis vastab 500 mikrogrammile lasofoksifeenile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuumtihendatud karp.

Ärge kasutage kui pakend on olnud avatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABLYN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PUDELI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

90 õhukese polümeerikattega tabletti

6. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister-7 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eberth

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

E

T

K

N

R

L

P

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister-30 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eberth

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister-28 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

lasofoksifeen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eberth

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

E

T

K

N

R

L

P

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

FABLYN 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid lasofoksifeen

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on FABLYN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne FABLYN võtmist
3. Kuidas FABLYN võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas FABLYN säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON FABLYN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

FABLYN'i kasutatakse osteoporoosi ravimiseks naistel pärast menopausi (postmenopausaalne osteoporoos), kellel tekivad tõenäoliselt luumurrud, eriti lülisambas, puusa- ja randmemurrud. FABLYN kuulub mittehormonaalsete ravimite hulka, mida nimetatakse selektiivseteks östrogeeni retseptori modulaatoriteks (SERM).

Postmenopausaalse osteoporoosiga naistel vähendab FABLYN nii lülisamba kui ka mitte-lülisamba murdude tekkeriski, välja arvatud reieluukaela murdude tekkeriski.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE FABLYN VÕTMIST

Ärge võtke FABLYN

- kui te olete allergiline (ülitundlik) lasofoksifeeni või mõne muu FABLYN'i koostisosa suhtes.
- kui teil on praegu või on olnud trombe, näiteks jalaveenides, kopsudes või silmas (süvaveeni tromboos, kopsuarteri trombemboolia, silma võrkkesta veeni tromboos).
- kui teil esineb ükskõik milline verejooks tupest. Seda peab uurima teie arst **enne ravi alustamist**.
- kui te olete veel võimeline rasestuma.
- kui olete rase või imetate last.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga FABLYN

- **kui olete liikumatu teatud aja jooksul**, näiteks kui teil on vajadus olla haiglas ravil või jääda voodisse operatsioonist või haigusest taastumiseks, sest need võivad suurendada verehüüvete (süvaveeni tromboos, kopsuemboolia või reetina veeni tromboos) tekkimise riski. **Teie arst võib teile soovitada ravi katkestamist vähemalt 3 nädalat enne neid sündmusi.** Ravi FABLYN'iga võib uuesti alustada niipea, kui olete jälle liikuv ja pärast nõu pidamist oma arstiga.
- kui võtate FABLYN'i, peate pikkade reise ajal ringi jalutama või oma jalgu regulaarselt liigutama. Selle põhjuseks on asjaolu, et pikaajalises istumisel ühes asendis võib vere ringlemine aeglustuda, mis omakorda võib suurendada trombide tekke riski.

FABLYN ei põhjusta suure tõenäosusega tupeverejooksu. Seetõttu on mistahes tupeverejooks, mis tekib FABLYN'i kasutamisel, ootamatu ja teie arst peaks selle põhjust uurima.

Allpool on toodud põhjused, miks see ravim ei pruugi teile sobida. **Rääkige oma arstiga enne FABLYN'i võtmise alustamist:**

- kui teil on või on olnud rinnavähk.
- kui teil esineb rinnas mingi seletamatu normist kõrvalekalle.
- kui teil on raske maksahaigus.
- kui teil on raske neeruhaigus.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Kui te kasutate östrogeenasendusravi (ERT) või hormoonasendusravi (HRT), ei pruugi FABLYN teile sobida.

FABLYN võtmine koos toidu ja joogiga

FABLYN'i võib võtta koos toidu ja joogiga või ilma.

Rasedus ja imetamine

FABLYN'i tohivad kasutada ainult naised pärast menopausi ja seda ei tohi kasutada naised, kes võivad veel rasestuda.

Ärge võtke FABLYN'i, kui olete rase või imetate, sest see võib erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele pole läbi viidud.

FABLYN ei mõjuta teadaolevalt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Oluline teave mõningate FABLYN koostisainete suhtes

FABLYN sisaldab laktoosi. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pöörduge enne ravimi võtmist arsti poole.

3. KUIDAS FABLYN VÕTTA

Võtke FABLYN'i täpselt nii nagu teie arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võtke üks tablett päevas.

Neelake tablett tervelt alla. Te võite seda võtta koos toiduga või ilma.

Soovi korral võite tabletti võtta koos vee või muu joogiga.

Teie arst võib teil soovitada võtta ka kaltsiumi ja D-vitamiini lisandeid ravi ajal FABLYN'iga, kui teie päevane kogus ei ole piisav.

Kui te võtate FABLYN rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem tablette kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate FABLYN võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine tablett ja jätkake nagu varem.

Kui te lõpetate FABLYN võtmise

Enne ravi lõpetamist FABLYN'iga peate rääkima oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka FABLYN põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamus FABLYN'i uuringutes esinenud kõrvaltoimeid olid kerged.

Need kõrvaltoimed võivad esineda järgnevate sagedustega, mis on määratletud järgnevalt:

- Väga sage: esineb rohkem kui ühel inimesel 10-st
- Sage: esineb ühel kuni 10-l inimesel 100-st
- Aeg-ajalt: esineb ühel kuni 10-l inimesel 1 000-st
- Harv: esineb ühel kuni 10-l inimesel 10 000-st
- Väga harv: esineb vähem kui ühel 10 000-st
- Teadmata sagedus: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Väga sagedased kõrvaltoimed:

- Lihaskrambid

Sagedased kõrvaltoimed:

- Kuumahood
- Kõhukinnisus
- Survetunne alakõhus
- Eritis tupest
- Ülemäärane higistamine

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- Kuseteede infektsioon, põletustunne urineerimisel, tungiv vajadus urineerida, kusepidamatus
- Kõhuvalu või raskustunne kõhus, valu seljas, kaelas, liigestes või rinnus
- Väsimus, ebatavaline või ülemäärane verejooks, peamiselt ninast
- Suhkurtõbi (tüüpilised sümptomid on ülemäärane janu, sage urineerimine)
- Põletustunne, pearinglus, tuimus, mäluhäired, jäseme liikuvuse häire või liikuvuse osaline kaotus, peavalu, rahutute jalgade sündroom (vastupandamatu soov liigutada jalgu ebamugavate või imelike aistingute peatamiseks)
- Ebanormaalne või ebaregulaarne südamerütm, südame löögisageduse suurenemine
- Käte, jalgade, labakäte või labajalgade turse, valu jäsemes
- Köha, hingamisraskused, ninakinnisus, nohu
- Suukuivus, meteorism (liigne kogus gaasi maos või sooles), kõhuvalu
- Silmade kuivus, juustekaotus, nahalööve, öine higistamine, sügelus, kuumatunne, kaalu suurenemine
- Rindade jäikus, rinnavalgu, verejooks tupest, suguelundite sügelus

Harva esinevad kõrvaltoimed:

- Kõrva, silma, hingamisteede või naha infektsioon, kõhulahtisus, veri väljaheites
- Söögiisu muutus
- Ebatavalised unenäod, meeleolu kõikumine
- Pearinglus, maitsemeele muutused, krampid, migreen, käte või jalgade nõrkus, ishias (valu selja alaosas, tuharas ja/või erinevates jala osades, tüüpiliselt ühel kehapoolel)
- Nägemishäired, valu silmades, silmade sügelemine, silmalaugude turse, silmade punetus, kõrvavalu
- Huulekahjustused, muutunud sooletegevus, neelamisraskused, suuhaavandid, kõrvetised, suuvalu, päraakuvalu
- Ikterus (naha ja silmade kollasus), maksafunktsiooni veretestide muutused
- Naha kuivus, ebatavaline juuste tekstuur, küünehäired, nahalööve, naha tumedamaks muutumine, sõrmede kuju muutused, nahakahjustused
- Valulik urineerimine, veri uriinis
- Eritis rinnast, tükk rinnas, tupevalu, varikoossed veenilaiendid
- Nõrgenenud pulss jalgades, verevalumid

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS FABLYN SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage FABLYN pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud Ärge kasutage FABLYN'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbile pärast lühendit EXP:. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi

6. LISAINFO

Mida FABLYN sisaldab

- Toimeaine on lasofoksifeen. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lasofoksifeentarraati, mis vastab 500 mikrogrammile lasofoksifeenile..
- Abiained on veevaba laktoos, mikrokristalne tselluloos, kroskarmelloosnaatrium, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110), hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, titaandioksiid (E171) ja triatsetiin.

Kuidas FABLYN välja näeb ja pakendi sisu

FABLYN'i tabletid on kolmnurksed, virsikuvärvi õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märged „Pfizer“ ja teisel „OPR 05“.

Tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 7, 28 või 30 tabletti, ja pudelites, mis sisaldavad 90 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja on Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Saksamaa.

Tootja on Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Saksamaa.

Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud