

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

500 mikrogramm lazofoxifennel egyenértékű lazofoxifen-tartarát filmtablettánként.

Segédanyag: 71,34 mg laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Háromszög alakú, barackrózsaszínű, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „OPR 05” jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A FABLYN a postmenopausában lévő, a csonttörés fokozott kockázatával bíró nők csontritkulásának kezelésére javallt. A csigolyatörések és a csigolyákat nem érintő törések előfordulási gyakorisága – a csípőtáji törések kivételével – jelentős csökkenést mutatott (lásd 5.1 pont).

Egy postmenopausában lévő nő esetében a FABLYN- vagy egyéb kezelés – beleértve az ösztrogénkezelést is – kiválasztásakor figyelembe kell venni a menopausa tüneteit, a méh- és az emlőszövetre kifejtett hatásokat, és a cardiovascularis kockázatokat és előnyöket (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Felnőttek (postmenopausában lévő nők):

Az ajánlott adag egy 500 mikrogrammos tabletták naponta.

A FABLYN a nap bármely szakában bevehető, étkezéstől és folyadékfogyasztástól függetlenül.

Az étrendet kalciummal és/vagy D-vitaminnal kell kiegészíteni, ha a napi bevétel nem megfelelő. A postmenopausában lévő nőknek naponta átlagosan 1500 mg elemi kalciumra van szükségük. Az ajánlott D-vitamin-bevitel 400-800 NE naponta.

Gyermekek és 18 év alatti serdülők:

A FABLYN-nak nincs gyermekgyógyászati és 18 év alatti serdülőkorú javallata, mivel ez a gyógyszer csak a postmenopausában lévő nők kezelésére alkalmazható. Ezért biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Időskorú nők (65 évesek és idősebbek):

Időskorú nőbetegek esetében nem szükséges az adagot módosítani (lásd 5.2 pont).

#### Májelégtelenség:

Enyhe vagy közepes fokú májelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem szükséges az adagot módosítani (lásd 5.2 pont). A normálérték felső határánál (ULN) 1,5-szer magasabb májfunkciós értékkel járó májelégtelenségben szenvedő betegeknél a lazofoxifen biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték, ezért a FABLYN-t csak kellő óvatossággal szabad alkalmazni ezeknél a betegeknél.

#### Veseelégtelenség:

Enyhe vagy közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem szükséges az adagot módosítani (lásd 5.2 pont). Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a lazofoxifen biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték, ezért a FABLYN-t csak kellő óvatossággal szabad alkalmazni ezeknél a betegeknél.

Tekintettel a betegség krónikus lefolyására, a FABLYN-t hosszú távon kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy a kórelőzményben szereplő vénás thromboemboliás események, beleértve a mélyvénás thrombosis, a tüdőembóliát és a retinalis véna thrombosisát.

Tisztázatlan eredetű méhúri vérzés.

Terhesség és szoptatás: A FABLYN-t kizárólag postmenopausában lévő nőknél szabad alkalmazni. Fogamzóképes, terhes illetve szoptató nőknek tilos FABLYN-t szedniük.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A klinikai vizsgálatokban a FABLYN-nal kezelt nőknél a vénás thromboemboliás események (mélyvénás thrombosis és tüdőembólia) kockázata nagyobb volt a placebóval kezeltékénél. Egyéb vénás thromboemboliás események is előfordultak. Egy kevésbé súlyos eseményről, a felületes thrombophlebitisről szintén gyakrabban számoltak be a FABLYN kapcsán a placebóhoz képest. Bármilyen etiológiájú vénás thromboemboliás esemény kockázatának kitett betegeknél mérlegelni kell az előny-kockázat arányt (lásd 4.3 és 4.8 pont). Tekintettel arra, hogy az immobilizáció – kezeléstől függetlenül – növeli a vénás thromboemboliás események kockázatát, a FABLYN-kezelést 3 héttel a tartós immobilizáció (pl. műtétet követő lábadozás, hosszan tartó ágynyugalom) előtt és annak ideje alatt fel kell függeszteni, és a FABLYN-kezelést csak akkor szabad újra elkezdeni, ha a beteg már teljesen fent jár. A FABLYN-t szedő nőket tájékoztatni kell továbbá arról is, hogy hosszú utazás alkalmával rendszeres időközönként mozogjanak.

Minden megmagyarázhatatlan eredetű hüvelyi vérzést ki kell vizsgálni a klinikai javallatok szerint. Az endometrium hyperplasia és az endometrium-daganat incidenciája hasonló volt a FABLYN-nal és a placebóval kezelt csoportban (lásd 5.1 pont).

A lazofoxifen jóindulatú endometrialis elváltozásokat okozott. Ezek közé tartozott a hüvelyi vérzés gyakoriságának kismértékű fokozódása, valamint ultrahanggal megállapított cysticus endometrium elváltozás és a szövettanilag igazolt benignus cysticus atrophia (az atrophias endometrium egyik fajtája) egyes egyéneknél. A cysticus elváltozások az endometrium átlagosan kb. 1,5 mm-es megvastagodásával

jártak. Ezen benignus hatások következtében a PEARL-vizsgálatban több FABLYN-nal kezelt betegnél történt diagnosztikus méhúri beavatkozás, mint a placebóval kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont). Azonban a klinikai gyakorlatban (a postmenopausában lévő nőkre vonatkozó ajánlásoknak megfelelően) azoknál a nőknél, akiknél nincs hüvelyi vérzés, nem szükséges tovább vizsgálni ezeket a benignus eltéréseket, mivel tünetmentes nőknél a diagnosztikus méhúri beavatkozások kockázata meghaladja azok előnyeit. Az endometriumból származó szövetmintát értékelő patológust tájékoztatni kell a lazofoxifen alkalmazásáról, így biztosítva – adott esetben – a benignus cysticus atrophia pontos diagnózisának felállítását.

A FABLYN szisztémás ösztrogénnel vagy hormonkezeléssel történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, ezért a FABLYN egyidejű alkalmazása szisztémás ösztrogénekkal nem javasolt.

A FABLYN-t olyan nőknél, akiknek kórtörténetében rosszindulatú emlődaganat szerepel, nem vizsgálták. Nincs adat a korai vagy előrehaladott emlőrák kezelésére használt gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazására vonatkozóan. Ezért a FABLYN-t kizárólag az emlőrákkezelés – beleértve az adjuváns kezelést is – befejezését követően szabad osteoporosis kezelésére alkalmazni.

A FABLYN-kezelés során az emlőben kialakuló bármilyen tisztázatlan eredetű rendellenességet ki kell vizsgálni. A FABLYN nem szünteti meg az emlőrák kockázatát (lásd 5.1 pont).

A FABLYN növelheti a hőhullámok előfordulási gyakoriságát és nem hatásos az ösztrogénhiánnyal összefüggő hőhullámok enyhítésére. Néhány tünetmentes betegnél a hőhullámok a FABLYN-kezelés megkezdésével jelentkezhetnek.

Korlátozott számú klinikai adat arra utal, hogy a lazofoxifen jelentős szérumszint emelkedéssel jár olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében per os alkalmazott ösztrogének által indukált hypertrigliceridaemia (>5,6 mmol/l) szerepel. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében ez szerepel, a szérumszintet monitorozni kell a lazofoxifen szedése során.

A lazofoxifen nagymértékben kötődik a fehérjékhez, elsősorban metabolizmus útján ürül ki, és valószínűleg bekerül az enterohepatikus körforgásba (lásd 5.2 pont). A FABLYN hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták a normálérték felső határánál (ULN) 1,5-szer magasabb májfunkciós értékekkel rendelkező betegeknél, ezért ezeknél a betegeknél a FABLYN megfelelő körültekintéssel alkalmazható (lásd 5.2 pont).

A FABLYN hatásosságát és biztonságosságát súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél a FABLYN megfelelő körültekintéssel alkalmazható (lásd 5.2 pont).

A FABLYN laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A kolesztiramin (anioncserélő gyanta), a flukonazol (CYP2C9 inhibitor), a ketokonazol (CYP3A4/5 inhibitor) és a paroxetin (CYP2D6 inhibitor) által a lazofoxifen farmakokinetikájára gyakorolt klinikailag jelentős hatások hiányának alapján nem valószínű, hogy egyéb anioncserélő gyanták illetve ezeknek a CYP izoenzimeknek az egyéb inhibitorai klinikailag jelentős változást okoznának a FABLYN expozíciójában, így dózismódosítás sem szükséges.

A CYP3A4- és a glükuronozil-transzferázok (UGT-k) induktoraival (pl. fenitoinnal, karbamazepinnel, barbiturátokkal és orbáncfűvel) tartósan kezelt betegeknél a lazofoxifen-clearance-e megnövekedhet, ami az egyensúlyi koncentrációk csökkenését és csökkent hatásosságot eredményezhet.

*Ketokonazol* – Az erős CYP3A4/5 inhibitor ketokonazol 20%-kal növelte a lazofoxifen szisztémás expozícióját, amit nem tekintettek klinikailag jelentős mértékűnek.

*Paroxetin* – Az erős CYP2D6 inhibitor paroxetin 35%-kal növelte a lazofoxifen szisztémás expozícióját, amit nem tekintettek klinikailag jelentősnek.

*Protonpumpa-gátlók* – A protonpumpa-gátlók és a lazofoxifen egyidejű alkalmazásának hatására vonatkozó adatok nem elérhetőek, ezért ezen gyógyszerek és a lazofoxifen egyidejű alkalmazását körültekintően mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok során a lazofoxifen nem változtatta meg a dextrometorfán (CYP2D6 szubsztrát) és a klórxozazon (CYP2E1 szubsztrát) metabolizmusát, sem a warfarin (CYP2C9 szubsztrát), a metilprednizolon (CYP3A4 szubsztrát) vagy a digoxin (MDR1 P-glikoprotein szubsztrát) farmakokinetikáját. Ezért nem valószínű, hogy a FABLYN megváltoztatja azoknak a gyógyszereknek a farmakokinetikáját, melyek ezen CYP izoenzimek által mediált metabolizmus útján ürülnek vagy az MDR1 P-glikoprotein által transzportálódnak.

*Warfarin* – A lazofoxifennek nem volt hatása az R- és az S-warfarin farmakokinetikájára. A warfarin egyszeri adagjának lazofoxiffel történt alkalmazását követően az átlagos nemzetközi normalizált arány (INR) AUC-értéke 8%-kal és az INR maximális értéke megközelítőleg 16%-kal volt alacsonyabb, mint a warfarin önmagában történt alkalmazása után. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség

A FABLYN kizárólag postmenopausában lévő nőknél alkalmazható. Fogamzóképes nőknek tilos FABLYN-t szedniük (lásd 4.3 pont). A lazofoxifen terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Szoptatás

A FABLYN csak postmenopausában lévő nők kezelésére javallt. A FABLYN szoptatás alatt nem szedhető. Nem ismert, hogy a lazofoxifen kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az állatokon végzett kísérletek kimutatták, hogy a lazofoxifen kiválasztódik a tejbe.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A FABLYN-nak nincs ismert, a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatása.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Az osteoporosis kezelésénél a FABLYN biztonságosságát egy nagy betegszámú (8556 beteg), kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, multinacionális, fázis III csonttörésekre irányuló vizsgálatban értékelték (PEARL vizsgálat). A postmenopausában lévő nőknél a kezelés időtartama 60 hónap volt, 2852 személyt a FABLYN-, 2852-t pedig a placebo-csoportba randomizáltak.

Ebben a vizsgálatban a FABLYN-nal kezelt nők 12,9%-ánál, a placebóval kezelt nők 12,3%-nál állították le a kezelést nemkívánatos események miatt.

*Vénás thromboemboliás események:* A FABLYN-hoz kapcsolódó legsúlyosabb mellékhatások a vénás thromboemboliás események (mélyvénás thrombosis, tüdőembólia és a retinalis véna thrombosis) voltak. Öt éves utánkövetés során 37 FABLYN-nal kezelt nőnek (1,3% vagy 2,90 eset 1000 beteg-év alatt) volt vénás thromboemboliás eseménye a 18 placebóval kezelt nőhöz képest (0,6% vagy 1,41 eset 1000 beteg-év alatt) és a kockázati arány 2,06 volt (95%-os konfidencia intervallum: 1,17, 3,61).

Mint egyéb szelektív ösztrogén receptor modulátoroknál (Selective Oestrogen Receptor Modulators, SERMs), a lazofoxifennel kezelt betegeknek is megfigyelték a thrombocytaszám kismértékű (kb. 4% os) csökkenését a PEARL vizsgálatban.

A FABLYN-kezeléssel összefüggésben lévőnek ítélt gyakori mellékhatások az izomgörcsök, a hőhullám és a hüvelyi folyás voltak. Izomgörcsök kb. 9 betegből egynél fordultak elő. Hőhullám kb. 11 betegből egynél fordult elő és leggyakrabban a kezelés első 6 hónapja során jelentették. Hüvelyi folyás kb. 26-ból egy betegnél fordult elő.

Az osteoporosis kezelésében a FABLYN biztonságosságát egy fázis II, placebo-kontrollos vizsgálatban, japán, koreai és taiwani nőknél is értékelték. A kezelés időtartama postmenopausában lévő nőknél 12 hónap volt, 124 beteg részesült FABLYN-kezelésben, 125 kapott placebót. Ebben a vizsgálatban a FABLYN-nal kezelt nők 3,2%-ánál, a placebóval kezelt nők 8,0% ánál állították le a kezelést nemkívánatos események miatt.

Az 1. táblázat az osteoporosis-kezelés két klinikai vizsgálatát során jelentkező mellékhatásokat sorolja fel, melyek a placebónál nagyobb előfordulási gyakorisággal jelentettek.

A vizsgálatok során előforduló legtöbb mellékhatás enyhe volt és általában nem tette szükségessé a kezelés megszakítását.

A mellékhatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak felsorolva [nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) és ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )]. Az egyes szervrendszeri és gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások nem csökkenő súlyosság szerint, hanem ábécé sorrendben kerülnek megadásra.

**1. táblázat: Az osteoporosis-kezelés placebo-kontrollos klinikai vizsgálati során a placebóval kezelt nőkhöz képest több FABLYN-nal kezelt nőnél észlelt mellékhatások**

<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Húgyúti fertőzés, hüvelyi candidiasis, hüvelyi fertőzés, vulvovaginitis
<i>Ritka:</i>	Bronchitis, cellulitis, cervicitis, diverticulitis, fertőzőes eredetű arthritis, furunculus, genitális candidiasis, gombás fertőzés, herpes simplex ophtalmicus, impetigo, labyrinthitis, pyelonephritis, pyometra
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Fibroma, leiomyoma uteri
<i>Ritka</i>	A női reproduktív rendszer daganata, egyéb daganatok, emlő fibroma, endometrialis daganat, haemangioma, jóindulatú emlődaganat, jóindulatú mellékpajzsmirigy-daganat, krónikus lymphocytás leukaemia, leiomyoma, melanocytás naevus, myeloma multiplex, rosszindulatú májdaganat
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	

<i>Nem gyakori:</i>	Anaemia, macrocytosis, thrombocytopenia
<i>Ritka:</i>	Hypochromasia, megaloblastos anaemia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
<i>Ritka:</i>	Szezonális allergia
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
<i>Ritka:</i>	Hyperparathyreosis
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Diabetes mellitus
<i>Ritka:</i>	2-es típusú diabetes mellitus, anorexia, étvágycsökkenés, étváagnövekedés, hypalbuminaemia, hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia, tetania
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
<i>Ritka:</i>	Cyclothymia, szokatlan álmok
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Agyi infarktus, égő érzés, fejfájás, nyugtalan láb szindróma
<i>Ritka:</i>	Alzheimer-típusú dementia, amnesia, aurával járó migrén, csökkent ízés, epilepszia, hydrocephalus, idegkompresszió, ischias, ízészavar, memóriakárosodás, migrén, motoros neuron betegség, paresis, posturalis szédülés, presyncope, vascularis fejfájás
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Száraz szem
<i>Ritka:</i>	Anisocoria, aphakia, a retina ereinek betegsége, chorioretinopathia, conjunctiva-bevérzés, conjunctiva hyperaemia, csökkent látásélesség, keratoconjunctivitis sicca, látászavar, macula degeneráció, ocularis hyperaemia, retinaleválás, retinopathia, szembevérzés, szemhéjödéma, szemviszketés
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
<i>Ritka:</i>	Belső fül betegség, diszkomfortérzés a fülben, positionalis vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Palpitatio, tachycardia
<i>Ritka:</i>	Cor pulmonale, sinusleállás, supraventricularis extrasystolék, szívelégtelenség, szívmegegyobbodás, tricuspidalis insufficiencia
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
<i>Gyakori</i>	Hőhullámok
<i>Nem gyakori:</i>	Felületes thrombophlebitis, kipirulás, mélyvénás thrombosis, phlebitis, thrombophlebitis, vénás pangás
<i>Ritka:</i>	Aorta aneurysma, az artériák okkluzív betegsége, claudicatio intermittens, embolia, érszűkület, haematoma, haemorrhagia, kapillárisbetegség, nyirokpangás, thrombosis, végtagi vénás thrombosis, vénás thrombosis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Allergiás rhinitis, köhögés, tüdőembólia
<i>Ritka:</i>	Krónikus obstruktív légúti betegség, pulmonalis granuloma, vasomotoros rhinitis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
<i>Gyakori</i>	Székrekedés

<i>Nem gyakori:</i>	Alhasi fájdalom, felhasi fájdalom, flatulentia, gastritis, hasi fájdalom, irritábilis bél szindróma, szájszárazság
<i>Ritka:</i>	Analís sphincter spasmus, a száj kifelégyesedése, cheilitis, cheilosis, colitis ulcerosa, duodenitis, dysphagia, fissura ani, gyomorpólip, gyomortáji diszkomfort, hasi nyomásérzékenység, lágyéksér, nyombélfekély, oesophagitis, rectalis fekély, szájüregi fájdalom, végbélpólip
<b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Cholelithiasis, steatosis hepatis
<i>Ritka:</i>	Cholecystitis, epeúti kő, hepatitis, icterus, májbetegség
<b>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</b>	
<i>Gyakori</i>	Hyperhidrosis
<i>Nem gyakori:</i>	Alopecia, erythema, éjszakai izzadás, pruritus
<i>Ritka:</i>	Angiooedema, a szőr szabálytalan szerkezete, bőrelváltozás, bőrirritáció, bőrödéma, csalánkiütés, fényérzékenységi reakció, generalizált pruritus, hyperpigmentatio, körömbetegség, maculo-papulosus kiütés, onychoclasia (töredezett köröm), rosacea, száraz bőr, viszkető kiütés
<b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
<i>Nagyon gyakori</i>	Izomgörcs
<i>Nem gyakori:</i>	Hátfájás, nyakfájás, végtagfájdalom
<i>Ritka:</i>	Arthropathia, állkapocsfájdalom, bursitis, bűtyökképződés, coccygodynia, costochondritis, dactylitis, exostosis, haemarthrosis, izomkontraktúra, izomrángás, ízületi merevség, mozgásszervi panasz, periarthrit, rheumatoid arthritis, rotator köpeny szindróma, tenosynovitis, végtagi kontraktúra
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
<i>Nem gyakori:</i>	Incontinencia urinae, nycturia, pollakisuria, urethra betegség, sürgető vizelési inger
<i>Ritka:</i>	Húgyhólyagkő, húgyhólyag-pólip, húgyúti betegség, hypercalciuria, hypertóniás hólyag, nephrosclerosis, urethralis vérzés
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
<i>Gyakori</i>	Cystocele, endometriális rendellenesség, endometrium hypertrophia* (ultrahanggal megállapított endometrium megvastagodás), hüvelybetegség, hüvelyi folyás, polypus uteri
<i>Nem gyakori:</i>	A cervix betegsége, a női emlő betegsége, az emlő indurációja, cervicalis dysplasia, colpocele, emlőfájdalom (mastodynia), endometrium hyperplasia** (a vizsgáló jelentése alapján), erosio cervicalis uteri, genitális folyás (fluor), genitális vérzés, hydrometra, metrorrhagia, méhnyakpólip, postmenopausalis vérzés, prolapsus uteri, prolapsus vaginae, rectocele, vaginalis vérzés, vulvovaginalis pruritus
<i>Ritka:</i>	Adenomyosis, a hüvelyfal vérbősége, az emlő vérbősége, az uterus cervicalis squamosus metaplasziája, emlőbimbó fájdalom, emlőbimbó rendellenesség, emlő fibrosis, genitális pruritus, megnagyobbodott clitoris, méh adnexumok cisztája, méh adnexumok rezisztenciája, méhüri vérzés, petevezeték-cysta, perinealis laceratio, uterinalis rezisztencia, vaginalis erosio, vaginalis fájdalom, vaginalis gyulladás, váladékozó emlő, vulva-betegség, vulva varicositas
<b>Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek</b>	
<i>Ritka:</i>	Vénás malformatio
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
<i>Gyakori</i>	Nem várt terápiás válasz
<i>Nem</i>	Fáradtság, melegegérzet, mellkasi fájdalom, perifériás ödéma

<i>gyakori:</i>	
<i>Ritka:</i>	Gyulladás, hyperthermia, mellkasi diszkomfort, ödéma, polyp, rezisztencia, részegség-érzés
<b>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</b>	
<i>Gyakori</i>	Emelkedett aszpartát-amino-transzferáz-szint
<i>Nem gyakori:</i>	Emelkedett alanin-amino-transzferáz szint, emelkedett transzamináz-szint, emelkedett vércukorszint, kóros cervix kenet, testtömeg-növekedés
<i>Ritka:</i>	Az arteria dorsalis pedis gyengébb pulzusa, csökkent csontsűrűség, csökkent nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) szint, csökkent thrombocytaszám, csökkent véralbuminszint, EKG-n T-hullám eltérés, emelkedett 5'-nukleotidáz szint, emelkedett gamma glutamiltanszferáz-szint, emelkedett kis sűrűségű lipoprotein (LDL) szint, emelkedett vértrigliceridszint, hepatitis B felszíni antigén pozitivitás, kóros emlőultrahang lelet, kóros mellkasröntgen lelet, kóros petefészek-ultrahang lelet, kóros vér kreatinin érték, vér jelenléte a vizeletben
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	
<i>Ritka:</i>	Csontsérülés, excoriatio, fogtörés, genitális sérülés, gerinctörés, háti csigolya-törés, lágyszövet-sérülés, végtagsérülés

\* Az endometrium hypertrophia egy MedDRA szótár szerinti kifejezés, mely az endometrium ultrahanggal megállapított megvastagodásának felel meg.

\*\* Az endometrialis hyperplasiás eseményeknél inkább a vizsgáló jelentését vették alapul, mint a szövettani leletet, és nem volt szükséges azt szövettanilag is megerősíteni.

## 4.9 Túladagolás

FABLYN-nal történt túladagolások esetéről nem számoltak be.

A lazofoxifent nagy dózisban egyszeri 100 mg adagban (az ajánlott dózisegység 200-szorosa), illetve napi 10 mg (az ajánlott adag 20-szorosa) többszöri adagban is alkalmazták postmenopausában lévő nőknél egy évig dóziszfüggő súlyos mellékhatások megjelenése nélkül.

A FABLYN-nak nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén – a beteg panaszai és tünetei alapján – általános támogató kezelést kell kezdeni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív ösztrogén-receptor modulátor (SERM), ATC kód: {not yet assigned}

A menopauzát vagy oophorectomiát követő ösztrogénszint-csökkenés a csontvesztés felgyorsulásához vezet a fokozott csont-turnover következtében, melynek során a csontreszorpció mértéke meghaladja a csontképződést. A fokozott turnover következtében a csontvesztés felgyorsul, mert a csontképződés kompenzatórikus növekedése nem elegendő a fokozott csontreszorpció ellensúlyozására. Ezek a változások néhány nőnél végül is a csonttömeg csökkenéséhez, osteoporosishoz, és a csonttörések, különösen a gerinc-, a csípőtáji- és a csuklótörések fokozott kockázatához vezetnek. A csigolyatörések az osteoporoticus törések leggyakoribb típusa postmenopauzában lévő nőknél.

A lazofoxifen egy szelektív ösztrogén-receptor modulátor, mely biológiai hatásait nagymértékben az ösztrogén-receptorokhoz való kötődésén keresztül fejti ki. Ennek a kötődésnek a következtében az ösztrogén-anyagszere néhány útvonala aktiválódik, mások gátlás alá kerülnek. A lazofoxifen szövet- és sejtspecifikus hatásokat fejti ki az ösztrogénérzékeny szövetekben.

A klinikai adatok arra utalnak, hogy a FABLYN ösztrogénszerű agonista hatást fejt ki a csontokban, valamint antagonistá hatása az emlőkben. A FABLYN-nak a csontokra kifejtett hatásai a csontturnover-markerek szérumban és vizeletben mért szintjeinek csökkenésében, a csont ásványianyag-sűrűségének (BMD) növekedésében, és a törések incidenciájának csökkenésében nyilvánulnak meg.

A csontrendszerre kifejtett hatások:

*Csont-turnover*

Az osteoporosis-kezelést értékelő vizsgálatokban a FABLYN-kezelés konzisztens, statisztikailag szignifikáns mértékben gátolta a csontreszorpciót és a csontképződést, ezt tükrözték a csontturnover szérumban és vizeletben található markereinek (pl. a C-telopeptidnek és a csontképződés markereinek: az oszteokalcinnak, az I-es típusú prokollagén N-terminális propeptidjének és csontspecifikus alkalikus foszfatáznak) változásai. A PEARL vizsgálat egyik alvizsgálatában a csontturnover-markerek szuppressziója 3 hónap elteltével vált nyilvánvalóvá és a 36-hónapos megfigyelési időszak alatt is tartós maradt.

*A nagy multinacionális csonttörés vizsgálat (PEARL) 5 éves eredményei*

A FABLYN-nak a törések incidenciájára kifejtett hatásait (2. táblázat) 5 éven keresztül vizsgálták, és a posztmenopauzában lévő osteoporosisos nők BMD- és csontbiomarkereit 3 éven át ellenőrizték a PEARL vizsgálat során. A vizsgálati populáció 8556, osteoporosisban – alacsony BMD-érték szerit meghatározva (csigolya vagy csípő BMD az SD legalább 2,5-szeresével alacsonyabb az egészséges fiatalok női átlagértékénél) – szenvedő posztmenopauzában lévő nőből állt. Az ebbe a vizsgálatba beválasztott nők életkorának középértéke 67 év (59-80), a menopauzától eltelt középérték pedig 20 év volt. A vizsgálatban résztvevő összes nő kapott kalciumot (napi 1000 mg-ot) és D-vitamint (napi 400 - 800 NE-et).

**2. táblázat: Törések incidenciája 5 év alatt posztmenopauzában lévő nők esetében**

	FABLYN	Placebo	Relatív kockázat-csökkenés (95% CI) vs. placebo
Röntgennel igazolt új csigolyatörés Új törést szenvedett betegek százalékos aránya	n=2748 5.6%	n=2744 9.3%	41% <sup>a</sup> (28%, 52%)
Röntgennel igazolt új csigolyatörés olyan betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor 1 vagy több korábbi törése volt már Új törést szenvedett betegek százalékos aránya	n=778 8.7%	n=774 14.2%	42% <sup>b</sup> (21%, 57%)
Röntgennel igazolt új csigolyatörés olyan betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor semmilyen típusos (prevalens) törése nem volt még Új törést szenvedett betegek százalékos aránya	n=1970 4.4%	n=1970 7.4%	41% <sup>c</sup> (23%, 55%)
Csigolyákat nem érintő törések Csigolyákat nem érintő törést szenvedett betegek százalékos aránya	n=2852 8.1%	n=2852 10.4%	24% <sup>d</sup> (9%, 36%)
Összes klinikai törés Klinikai törést szenvedett betegek százalékos aránya	n=2852 9.3%	n=2852 12.1%	25% <sup>e</sup> (12%, 36%)
Rövidítések: n= betegszám; CI = konfidencia intervallum <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			

*-Röntgennel igazolt csigolyatörések*

A FABLYN szignifikáns mértékben, 9,3%-ról (placebóval elért érték) 5,6%-ra (FABLYN-nal elért érték) csökkentette a röntgennel igazolt új csigolyatörések előfordulási gyakoriságát (a korábbi törések rosszabbodásának kivételével) (relatív kockázat-csökkenés = 41%,  $p < 0,0001$ ). Ez a csökkenés az első év során volt megfigyelhető, és 5 éven át megmaradt.

A vizsgálat megkezdésekor a típusos (prevalens) csigolyatöréssel rendelkező nőknél a FABLYN szignifikáns mértékben, a placebóval elért 14,2%-ról a FABLYN-nal elért 8,7%-ra csökkentette a röntgennel igazolt új csigolyatörések incidenciáját (relatív kockázat csökkenés = 42%,  $p = 0,0004$ ). A vizsgálat megkezdésekor semmilyen típusos csigolyatörést korábban nem szenvedő nőknél szignifikáns mértékben, a placebóval elért 7,4%-ról a FABLYN-nal elért 4,4%-ra csökkent a röntgennel igazolt új csigolyatörések incidenciája (relatív kockázat csökkenés = 41%,  $p = 0,0002$ ).

Az 5 éven át tartó adagolás során a FABLYN-nal kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb nőnek volt röntgennel igazolt többszörös csigolyatörése, mint a placebo-csoportban ( $p < 0,0001$ ).

Szignifikánsan kevesebb FABLYN-nal kezelt nőnek volt (a Genant-skála alapján megállapított) közepesen súlyos vagy súlyos csigolyatörése a placebóval kezelt nőkhöz viszonyítva (a placebóval kezelt nők 5,2%-ának, szemben a FABLYN-nal kezelt nők 3,3%-ával;  $p = 0,0006$ ).

#### *-Csigolyákat nem érintő törések*

A FABLYN szignifikáns mértékben, a placebóval elért 10,4%-ról a FABLYN-nal elért 8,1%-ra csökkentette a csigolyákat nem érintő törések előfordulási gyakoriságát (relatív kockázat csökkenés = 24%,  $p = 0,0020$ ). Ez a csökkenés az első év során volt megfigyelhető, és 5 éven át megmaradt. A csigolyákat nem érintő törések incidenciájának csökkenését súlyos osteoporosisban (a kiindulási lumbalis gerinc BMD T-pontszám  $\leq 2,5$  + típusos törés vagy BMD T-pontszám  $\leq -3$  szerint megállapított) szenvedő, posztmenopauzában lévő nőnél is megfigyelték ( $p = 0,0183$ ).

#### *-Összes klinikai törés*

A FABLYN szignifikáns mértékben, a placebóval elért 12,1%-ról a FABLYN-nal elért 9,3%-ra csökkentette az összes klinikai törés előfordulási gyakoriságát (relatív kockázat-csökkenés = 25%,  $p = 0,0004$ ). Ez a csökkenés az első év során volt megfigyelhető, és 5 éven át tartós maradt.

#### *-A csont ásványianyag-sűrűsége*

A PEARL vizsgálat egyik 3 éves alvizsgálatában ( $n=760$ ) a FABLYN (a placebóhoz képest) szignifikáns mértékben növelte a lumbalis gerinc (3,3%), a teljes csípő (3,0%), a combnyak (3,3%), a nagytoppor (3,6%), az intertrochantericus régió (2,6%), a Ward-háromszög (5,9%) és az alkar (1,8%) BMD-t a 3. év végére. A FABLYN a teljes test csont-ásványianyag tartalmát (BMC) is jelentősen növelte a 3. év végére a placebóval összehasonlítva. A lumbalis gerinc és a teljes csípő BMD-jének jelentős növekedését figyelték meg már 3 hónap elteltével.

Egy elemzést végeztek azoknál a betegeknél, akiket az osteoporosis alternatív gyógyszeres kezelésének megfontolása céljából beutaltak kezelőorvosukhoz, ha az alábbi esetek valamelyikét észlelték: a)  $\geq 7\%$ -os BMD veszteség a lumbalis gerinc tájékon vagy  $\geq 10\%$ -os BMD veszteség a combnyaknál a 12. hónapban; b)  $\geq 11\%$ -os BMD veszteség a lumbalis gerinc tájékon vagy  $\geq 14\%$ -os BMD veszteség a combnyaknál a 24. hónapban; c)  $\geq 2$  röntgennel igazolt csigolyatörés a vizsgálat alatt a 24. hónapig. Ezek a beutalások szignifikánsan ritkábban fordultak elő a FABLYN- (0,9%), mint a placebo-csoportban (3,3%).

#### *Ázsiai személyeknél végzett egyéves vizsgálat eredményei*

A FABLYN-nak a BMD-re kifejtett hatásait posztmenopauzában lévő japán, koreai és taiwani, osteoporosisban szenvedő nőknél is vizsgálták egy egyéves, randomizált, placebo-kontrollos, kettős-vak, osteoporosis-kezelést értékelő vizsgálatban. A vizsgálati populáció 497 osteoporosisban – alacsony csigolya-BMD (T-pontszám  $\leq 2,5$ ) szerint meghatározott – szenvedő nóból állt. Az ebbe a vizsgálatba beválasztott nők életkorának középpértéke 63 év (44 - 79), a menopauzától eltelt középidő pedig 13 év volt. A vizsgálatban résztvevő összes nő kapott kalciumot (napi 600-1200 mg-ot) és D-vitamint (napi 400 – 800 NE et).

Ebben a vizsgálatban a FABLYN jelentős mértékben, 2%-ról 4%-ra növelte a gerinc- és a csípőtáj (a teljes csipőre és a csípőt alkotó összes csontra) vonatkozó BMD értékeit. Szintén csökkentette a csont-turnover markereket is.

#### *Csont-hisztomorfometria*

A két éves lazofoxifen-alkalmazás alatt képződött csont normális minőségű. A csont minőségének megállapítása érdekében 71 posztmenopauzában lévő, BMD-vizsgálatokba beválogatott nőtől vettek csontbiopsziát, 2 éves kezelést követően. Osteomalaciára, csontvelő fibrosisra, sejtoxicitásra, nem lamellaris csontszerkezetre vagy egyéb, a csont minőségét befolyásoló elváltozásra utaló bizonyíték – a lazofoxifen-kezelést követően – nem volt.

#### Az endometriumra kifejtett hatások:

A FABLYN által 5 éves expozíció során az endometriumra kifejtett hatások következő eredményeit jelentették a PEARL vizsgálatban.

Az endometriumcarcinoma és az endometrium hyperplasia incidenciájában nem volt különbség a FABLYN-nal és a placebóval kezelt nők között.

A lazofoxifen jóindulatú endometrialis elváltozásokkal társulhat: ultrahanggal megállapított cysticus endometrium elváltozással és szövettanilag igazolt benignus cysticus atrophíával (az atrophias endometrium egyik fajtája), melyek az endometrium átlagosan kb. 1,5 mm-es megvastagodásával jártak. A klinikai gyakorlatban a posztmenopauzában lévő nőkre vonatkozó ajánlásoknak megfelelően nem szükséges tovább vizsgálni ezeket a benignus eltéréseket azoknál a nőknél, akiknél nincs hüvelyi vérzés (lásd 4.4 pont).

Az endometrium cysticus elváltozásának és az endometrium megvastagodásának incidenciáját évenkénti transvaginalis ultrahanggal (TVU) 3 éven át vizsgálták a vizsgálati populáció 298 betegből álló egyik alcsoportjában. A placebóval kezelt nőknél a cysticus elváltozás incidenciája a 3 év alatt 1,9%, míg a FABLYN-nal kezelt nőknél az incidencia 20,4% volt. Valamennyi szövettani eredmény jóindulatú volt. A placebóval kezelt nőknél az endometrium vastagsága a kiindulási értékhez viszonyítva átlagosan 0,7 mm-rel csökkent a 3 év alatt, míg a FABLYN-nal kezelt nőknél ez az érték átlagosan 1,4 mm-rel nőtt. A növekedés 12 hónap elteltével volt megfigyelhető, és nem nőtt jelentős mértékben a 3 év alatt. Bizonyos esetekben ezek az elváltozások maguktól megszűntek a kezelés alatt.

Az összes nő közül, akinek a vizsgálat kezdetekor megvolt a méhe, 2302 FABLYN-nal kezelt nőből 34-nél (1,5%) jelentettek szövettanilag jóindulatú endometrialis polipot, míg a 2309 placebóval kezelt nőből 18-nál (0,8%). A vizsgálati populáció azon alcsoportjában, melyet arra hoztak létre, hogy 3 év elteltével az endometrium szövettanát TVU segítségével vizsgálja (1080 betegben), a 366 FABLYN-nal kezelt nő közül 20 (5,5%) esetében jelentettek jóindulatú endometrialis polipot, míg a placebóval kezelt 360 nő közül 12-nél (3,3%).

A hüvelyi vérzés összesített incidenciája alacsony volt ( $\leq 2,6\%$  az összes kezelési csoportban). Hetvennégy (2,6%) FABLYN-nal kezelt nő esetében jelentettek hüvelyi vérzést, szemben a 37 (1,3%),

placebóval kezelt nővel. A kezelést hüvelyi vérzés miatt abbahagyó személyek száma alacsony volt [FABLYN: 4 (0,1%), placebo: 0].

A hysterectomiák száma a FABLYN-nal kezelt csoportban (27/2302 beteg, 1,2%) és a placebóval kezelt csoportban (24/2309 beteg, 1,0%) hasonló volt. A FABLYN-nak a diagnosztikus méhúri beavatkozásokra (azaz hysteroscopia, sóoldattal végzett sonohysterographia, endometrium biopszia, polypectomia, dilatatio és curettage) kifejtett hatásának értékeléséhez egy elemzést végeztek tervezett TVU ellenőrzésben nem részesülő nőknél (4055 beteg). A FABLYN-nal kezelt betegek közül többenél (7,0%) volt diagnosztikus beavatkozás, mint a placebóval kezelt betegeknél (2,7%). A FABLYN-nal kezelt betegeknél vaginális vérzés (a protokoll előírása alapján) és endometriális elváltozások (feltételezett méhpolip, endometrium megvastagodás) miatt nagyobb arányban végeztek diagnosztikus méhúri beavatkozásokat.

#### Az emlőkre kifejtett hatások:

A PEARL vizsgálat (8556 beteg bevonásával) 5 éve alatt a FABLYN-kezelés – a placebohoz képest – 85%-kal csökkentette az invazív emlőrák kockázatát [placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%), HR 0,15, (CI 0,04, 0,50)], 79%-kal az összes emlőrák kockázatát [placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%), HR 0,21; (CI 0,08, 0,55)], 83%-kal az ösztrogénreceptor-pozitív invazív emlőrák kockázatát [placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%), HR 0,17, (CI 0,05, 0,57)] és 81%-kal az ösztrogénreceptor-pozitív emlőrák kockázatát [placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%), HR 0,19, CI 0,07, 0,56)]. A FABLYN nincs hatással az ösztrogénreceptor-negatív emlőrák vagy az ösztrogénreceptor-negatív invazív emlőrák kockázatára. Ezek a megfigyelések alátámasztják azt a következtetést, miszerint a lazofoxifennek az emlőszövetben nincs intrinsic ösztrogén-agonista aktivitása.

#### A lipidanyagcserére és a cardiovascularis kockázatra kifejtett hatások:

A FABLYN hatását a lipid-profilra a PEARL vizsgálat egyik 3 éves alvizsgálata során értékelték; az alvizsgálatba 1014 posztmenopauzában lévő nőt választottak be. A placebohoz képest a FABLYN szignifikáns mértékben csökkentette az összcholeszterin- (középtérték -10,4%), az LDL-choleszterin- (középtérték -15,8%), az LDL-hez kapcsolódó apolipoprotein B-100- (középtérték -11,8%) és a nagy érzékenységű C-reaktív protein- szintjét (középtérték -12,5%). A placebohoz képest nem figyeltek meg szignifikáns változásokat a HDL-choleszterin és a VLDL-choleszterin tekintetében. Statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg az apolipoprotein A 1-nél (a változások középtértéke placebohoz képest 6,1%), mely a HDL-choleszterin szinttel van összefüggésben, illetve a szérumtrigliceridekkel kapcsolatban (a változások középtértéke a placebohoz képest 4,9%).

A teljes vizsgálati populációban (n=8556) a jelentős (major) coronaria események, köztük a coronaria halál, a nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, az új ischaemiás szívbetege, instabil angina miatti hospitalizáció és a revaszkularizációs beavatkozások incidenciája 5 év elteltével jelentősen alacsonyabb volt. A FABLYN-nal kezelt betegeknél 0,52 esemény volt 100 beteg-év alatt, szemben a placebóval kezelt betegekkel, ahol 0,75 esemény volt 100 beteg-év alatt (HR 0,68; 95% CI 0,50, 0,93, p=0,016). Ugyanebben a vizsgálatban 5 év elteltével a FABLYN-nal kezelt betegeknél nem nőtt a stroke – beleértve a vérzéses, az ischaemiás, az emboliás stroke-ot, a nem meghatározott típusú stroke-ot és a transiens ischaemiás attack-ot – kockázata. A placebo csoportban 0,48 esemény volt 100 beteg-év alatt, a FABLYN-nal kezelt betegeknél pedig 0,36 esemény volt 100 beteg-év alatt (HR 0,75; 95% CI 0,51, 1,10, p=0,140).

#### A vulvaris és vaginal atrophíára (VVA) kifejtett hatások:

A FABLYN hatásosságát VVA kezelésében két 12-hetes, fázis III, posztmenopauzában lévő, közepesen súlyos vagy súlyos VVA-s panaszokkal és tünetekkel bíró nők (889 beteg) bevonásával – tekintet nélkül az osteoporosis stáuszra – végzett vizsgálatban bizonyították. A FABLYN mindkét vizsgálatban enyhítette a vizsgálat megkezdésekor fennálló, a beteg számára legkellemetlenebb VVA tünetet,

csökkentette a hüvelyi pH-értéket, és csökkentette a vaginális parabasalis sejtek valamint növelte a vaginális superficialis sejtek százalékos arányát a maturációs indexben (MI). Hasonló eredményeket figyeltek meg a hüvelyi pH-érték és a maturációs index vonatkozásában a PEARL vizsgálatban is.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lazofoxifen tulajdonságait hagyományos klinikai farmakológiai vizsgálatok során 758 betegnél értékelték. A populációs farmakokinetikai analízist több mint 2000 postmenopausában lévő, köztük kiválasztott osteoporosis klinikai vizsgálatokban résztvevő nő farmakokinetikai adatai segítette elő.

### Felszívódás:

A lazofoxifen lassan szívódik fel a tápcsatornából, és a maximális plazmakoncentráció az adagolást követően átlagosan kb. 6 órával alakul ki. Magas zsírtartalmú étel fogyasztása nem változtatja meg a lazofoxifen per os biohasznosulását. A FABLYN-t étkezéstől vagy ital fogyasztástól függetlenül a nap folyamán bármikor be lehet venni.

### Eloszlás:

A lazofoxifen látszólagos eloszlási térfogata (V/F) a postmenopausában lévő nőknél kb. 1350 liter.

A lazofoxifen az emberi plazmában erősen kötődik a fehérjékhez (>99%). A lazofoxifen mind az albuminhoz, mind az  $\alpha$ 1-savas glikoproteinhez kötődik. Ez azonban nem befolyásolja sem a warfarin, sem a propranolol kötődését.

### Metabolizmus:

Emberekben a lazofoxifen biotranszformációját és jellemzőit  $^{14}\text{C}$ -jelölt lazofoxifen per os adását követően határozták meg. Emberekben a lazofoxifen nagymértékben metabolizálódik. A lazofoxifen öt metabolikus útját azonosították: direkt glükuronidáció, direkt szulfatáció, a fenil tetralin gyök hidroxilációja (a katekol köztes termékek metilációval és glükuronidációval történő, ezt követő konjugatív metabolizmusával), a pirrolidin-gyűrű oxidációja, valamint a fenil hidroxiláció. A lazofoxifen háromféle metabolitját mutatták ki a plazmában: a direkt glükuronid konjugátumot, egy hidroxilált metabolit glükuronidját és a metilált katekolt.

A lazofoxifen főbb keringő metabolitjainak kötődési affinitása a lazofoxifenénél legalább 31-szer kisebb volt az alfa ösztrogénreceptorhoz, és 18-szor kisebb a béta ösztrogénreceptorhoz, ami arra utal, hogy ezek a metabolitok valószínűleg nem járulnak hozzá a lazofoxifen farmakológiai aktivitásához. A lazofoxifen szisztémás keringésből történő eliminációjának két elsődleges mechanizmusa a több citokróm P450 enzim, köztük a CYP 2D6 és CYP 3A4/5 által történő oxidáció, valamint a konjugáció. A lazofoxifen látszólagos per os clearance-e (Cl/F) a postmenopausában lévő nőknél kb. 6,6 l/h.

### Elimináció:

A lazofoxifen felezési ideje kb. 6 nap. A lazofoxifen és metabolitjai elsődlegesen a székletben választódnak ki, a hatóanyag eredetű vegyületek vizeletben történő csekély kiválasztódása mellett. Oldatban lévő,  $^{14}\text{C}$ -jelölt lazofoxifen embernek történő per os adását követően a 24. npra a radioaktív adag kb. 72%-át nyerték vissza (kb. 66%-át a székletben és 6%-át a vizeletben). A beadott adag kevesebb mint 2%-át nyerték vissza a vizeletből változatlan lazofoxifen formájában.

### Linearitás/nem linearitás:

A lazofoxifen egyszeri adag (legfeljebb 100 mg) és többszöri adag (legfeljebb naponta egyszer 20 mg) adását követően széles dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat. A lazofoxifen egyensúlyi farmakokinetikája megfelel az egyszeri adag farmakokinetikájából várhatónak.

Postmenopausában lévő nőknél egyensúlyi állapotban a lazofoxifen felezési ideje kb. 6 nap, ami a 24-órás adagolási intervallum esetén a koncentrációk kisfokú ingadozását eredményezi.

#### Gyermekek:

A lazofoxifen farmakokinetikáját gyermekgyógyászati populáción nem vizsgálták.

#### Idősek:

A populációs farmakokinetikai analízis eredményei alapján a 40 évtől 80 évig terjedő korosztálynál nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a lazofoxifen farmakokinetikájában. Idős betegeknél nem szükséges a FABLYN adagját módosítani.

#### Rassz:

Egy populációs farmakokinetikai analízisben a különböző rasszok esetén nem mutattak ki észrevehető különbséget a lazofoxifen farmakokinetikájában. Ebbe az analízisbe 2049 postmenopausában lévő nőt vontak be, akiknek 85,5%-a kaukázusi, 8,6%-a hispán, 3,4%-a ázsiai és 1,9%-a afro-amerikai volt. Egy japán és kaukázusi nőknél végzett fázis-I vizsgálat eredményei azonosak voltak a populációs farmakokinetikai analízis eredményeivel, és nem mutattak ki észrevehető különbséget a lazofoxifen farmakokinetikájában ebben a két populációban.

#### Nem:

Mivel a FABLYN alkalmazása csak posztmenopauzában lévő nőknél javallt, ezért a nemnek a lazofoxifen farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

#### Májkárosodásban szenvedő betegek:

A lazofoxifent egyszeri, 0,25 mg-os adagban vizsgálták egészséges egyéneknél és enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A plazma lazofoxifen-expozíció megközelítőleg ugyanakkora volt az egészséges egyéneknél és az enyhe (Child-Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedőknél, és az egészséges egyénekéhez képest mérsékelten (38%) megemelkedett a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B stádium). Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. Enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a FABLYN adagját módosítani. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.4 pont).

#### Veseelégtelenségben szenvedő betegek:

Mivel a lazofoxifen kevesebb mint 2%-át nyerték vissza a vizeletből változatlan hatóanyag formájában, ezért nem végeztek vizsgálatokat veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Egy populációs farmakokinetikai analízisben nem voltak klinikailag jelentős különbségek a lazofoxifen farmakokinetikájában a normális kreatinin-clearance-ű és az olyan postmenopausában lévő nők között, akiknek a számított kreatinin-clearance-e csak 32 ml/min volt. Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a FABLYN adagját módosítani (lásd 4.4 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A lazofoxifen egyik alkalmazott tesztrendszerben sem mutatkozott genotoxikusnak. Patkányokon végzett ( $\geq 1$  mg/kg/nap; napi 0,5 mg mennyiségű humán dózis alkalmazását követően kialakuló szisztémás expozíció a plazma-AUC alapján 7-szeresének megfelelő mennyiség) 2 éves karcinogenitási vizsgálatok során a hímeknél a renalis tubularis adenomának és carcinomának, a nőstényeknél az ovárium granulosa sejtes tumorainak megnövekedett incidenciáját figyelték meg. A megfelelő, egereken végzett ( $\geq 2$  mg/kg/nap; napi 0,5 mg mennyiségű humán dózis alkalmazását követően kialakuló szisztémás expozíciónál kevesebb mennyiség, a plazma-AUC alapján) két éves vizsgálatokban a mellékvesekéreg adenoma és carcinoma, a testicularis intersticialis sejtes daganat, a benignus és malignus ovárium daganatok és a benignus glandularis méhpolipok előfordulási gyakorisága megnövekedett. Bár valamennyi daganatról feltételezik, hogy a rágszáló specifikus hormonális mechanizmusok következményei, az emberekre vonatkozó jelentőségük jelenleg nem ismert.

A lazofoxifen nem volt teratogén patkányokban a 10 mg/kg-os (az emberben mért AUC-érték kb. 53-szorosának megfelelő) adagnál és nyulakban a 3 mg/kg-os (a humán szisztémás expozíció szintje alatti) adagban. A 100 mg/kg (az emberben mért AUC-érték kb. 400-szorosának megfelelő) dózist kapó vemhes patkányok magzatainál észlelt anus imperforatus (a végbélnyílás veleszületett hiánya), hypoplasiás farok, oedema és végtag flexura megnövekedett incidenciája emelkedett embrio-foetalis letalitással és általános növekedési elégtelenséggel társult. A lazofoxifennel patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban  $\geq 10$  mg/kg/nap (az emberben mért AUC-érték kb. 42-szeresének megfelelő) adagnál a hímek reprodukciós teljesítményére gyakorolt kismértékű hatás jelentkezett, amit a kopulációs index, a beágyazódási helyek, és a nemzett magzatok számának csökkenése bizonyított. A  $\geq 0,01$  mg/kg/nap (az emberben mért szisztémás expozíció szintjénél alacsonyabb) adaggal kezelt nőstényeknél csökkent fertilitást és csökkent alomméretű vezetők fokozott pre- és postimplantációs vetélést, valamint elhúzódó gesztációt figyeltek meg. Egy patkányokon végzett prenatalis és postnatalis vizsgálatban a lazofoxifen  $\geq 0,01$  mg/kg/nap adagban késleltette és/vagy megszakította a vajúdat, növelte a kölykök születéskori mortalitását, megváltoztatta a fejlődési mérföldkövek teljesítését és lassította a növekedést. Összességében, az állatoknál megfigyelt, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett hatások megegyeznek a „szelektív ösztrogén-receptor modulátor” osztály vegyületeivel.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Vízmentes laktóz

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

#### Tablettabevonat:

Sunset yellow FCF alumínium lakk (E110)

Hipromellóz

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid (E171)

Triacetin

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A FABLYN filmtabletta alumínium fólia hátlappal ellátott PVC buborékfóliában, vagy belülről polietilén/alumínium fólival bevont, polipropilén gyermekbiztonsági záras kupakkal lezárt HDPE tartályban kerül forgalomba.

7, 28 vagy 30 tablettát tartalmazó buboréksomagolás és 90 tablettát tartalmazó tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2009. február 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Nem értelmezhető.

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

89257 Illertissen

Németország

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

**• A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a gyógyszer forgalomba hozatala előtt biztosítja, hogy minden orvosnak, aki felírja a FABLYN-t, illetve nőgyógyászati ultrahang vizsgálatot rendel el FABLYN-nal várhatóan kezelt betegeknél, elérhetővé teszi a kockázatminimalizálási oktatási programot.

A program azonos tartalommal mind elektronikus, mind nyomtatott formában elérhető lesz..

A program anyaga a következő módokon fog rendelkezésre állni:

- web-alapú
- CD-n
- Nyomtatott formában.

A program a következő kulcsfontosságú üzeneteket adja át

- A FABLYN fokozza a vénás thromboembolia (VTE) kockázatát.
- Az alkalmazási előírás alapján a vénás thromboembolia kockázatának csökkentésére javasolt megközelítéseket, beleértve, hogy a FABLYN ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek aktív vénás thromboemboliája van vagy a kórelőzményükben VTE szerepel.
- A FABLYN az endometrium morfológiai elváltozását, elsősorban cysticus atrophiját okozza, ami az átlagos endometrium vastagság növekedését eredményezi
- A klinikai vizsgálatok alapján a FABLYN által okozott morfológiai elváltozások benignusak és nem igényelnek további kivizsgálást, kivéve ha vaginális vérzés jelentkezik.
- Az uterusra vonatkozó surveillance hivatalos nemzetközi ajánlásainak referenciáit.
- Megmagyarázhatatlan eredetű vaginális vérzés esetén a FABLYN-kezelés megszakításának és a vérzés kivizsgálásának szükségességét.

A program tartalmazni fogja az alkalmazási előírás teljes szövegét.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a patológusok számára is oktatási programot tesz elérhetővé. Ennek a programnak a FABLYN-nal kezelt nők endometrialis biopsziáinak értékelésére kell összpontosítania. Összhangban kell lennie a hivatalos nemzetközi ajánlásokkal és lektorált orvosi szaklapokban közölt bizonyítékoknak kell alátámasztaniuk.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

*Farmakovigilancia rendszer*

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig, működjön amíg a gyógyszer forgalomban van.

*Kockázatkezelési terv*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2 moduljában bemutatott kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP) 1.4 verziójának, valamint az RMP CHMP által jóváhagyott minden soron következő aktualizálásának megfelelően elvégzi a farmakovigilancia tervben részletesen leírt vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket

Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel kapcsolatos kockázatkezelési rendszerekre vonatkozó CHMP iránymutatás értelmében a frissített kockázatkezelési tervet a következő esedékes időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) egyidejűleg kell benyújtani.

Továbbá frissített kockázatkezelési tervet kell benyújtani:

- ha új információ áll rendelkezésre, ami kihat az érvényben lévő biztonságossági specifikációra, farmakovigilancia tervre vagy a kockázatminimalizálási tevékenységekre;
- a farmakovigilancia vagy a kockázatminimalizálás jelentős állomásának elérését követő 60 napon belül;
- az EMEA kérésére.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA (30 filmtabletta)**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mikrogramm lazofoxifennel egyenértékű lazofoxifen-tartarát tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz

További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Védőzáras csomagolás.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

FABLYN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA (7 filmtabletta)**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mikrogramm lazofoxifennel egyenértékű lazofoxifen-tartarát tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz

További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Védőzáras csomagolás.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelőnyhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

FABLYN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A TARTÁLY DOBOZA (90 filmtabletta)**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mikrogramm lazofoxifennel egyenértékű lazofoxifen-tartarát tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz

További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Védőzáras csomagolás.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelőnyhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

FABLYN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA (28 filmtabletta)**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mikrogramm lazofoxifennel egyenértékű lazofoxifen-tartarát tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz

További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Védőzáras csomagolás.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelőnyhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

FABLYN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLY CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

Szájon át történő alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

90 filmtabletta

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA -7 tableta**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Eberth

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hé

Ke

Sze

Csü

Pé

Szo

Va

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA -30 tableta**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Eberth

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA -28 tableta**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta

lazofoxifen

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Eberth

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hé

Ke

Sze

Csü

Pé

Szo

Va

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### FABLYN 500 mikrogramm filmtabletta lazofoxifen

**Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az FABLYN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az FABLYN szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az FABLYN -et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az FABLYN -et tárolni?
6. További információk

#### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ FABLYN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

A FABLYN-t a változókor (menopauza) után (posztmenopauza) lévő nők csonttrikulálásának (posztmenopauzális osteoporózis) kezelésére alkalmazzák, akiknél nagyobb a valószínűsége a csonttörések, különösen a gerinc-, a csípő- és a csuklótörések kialakulásának. A FABLYN az ún. szelektív ösztrogén receptor modulátor (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM) gyógyszerek csoportjába tartozik.

A változókor utáni (menopauzális) csonttrikulálásban szenvedő nőknél a FABLYN csökkenti mind a gerinctörések (csigolyatörések) mind a gerincet nem érintő törések (a csigolyákat nem érintő törések) kockázatát, de nem csökkenti a csípőtáji töréseket.

#### **2. TUDNIVALÓK AZ FABLYN SZEDÉSE ELŐTT**

##### **Ne szedje az FABLYN -et**

- ha allergiás (túlérzékeny) a lazofoxifenre vagy a FABLYN egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg van vagy korábban volt vérrög a szervezetében, például vénájában, tüdejében vagy a szemében (mélyvénás trombózis, tüdőembólia vagy a látóideghártya vénájának trombózisa).
- ha bármilyen hüvelyi vérzése van. A **kezelés megkezdése előtt** ezt kezelőorvosának ki kell vizsgáltatnia.
- ha még teherbe eshet.
- ha terhes vagy szoptat.

##### **Az FABLYN fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

- **ha bizonyos ideig mozgásában korlátozottá válik**, pl. be kell feküdjön egy kórházba, vagy egy műtétet vagy betegséget követő lábadozás során ágyban kell fekélnie, mivel ezek az Ön esetében fokozhatják a vérrög (mélyvénás trombózis, tüdőembólia vagy a látóideghártyát ellátó véna

trombózis) kialakulásának kockázatát. **Előfordulhat, hogy orvosa azt tanácsolja Önnek, hogy 3 héttel ezt az időszakot megelőzően hagyja abba a kezelést.** A FABLYN-kezelést újra el lehet kezdeni, amint visszanyeri teljes mozgásképességét és megbeszélte azt a kezelőorvosával.

- Ha Ön FABLYN-t szed, rendszeres időközönként sétáljon körbe és mozgassa meg lábait és lábfejét, ha hosszú utazáson vesz részt. Ez azért fontos, mert hosszú ideig azonos testhelyzetben való ülés akadályozhatja a megfelelő vérkeringést, és fokozhatja Önnél a vérrögképződés kockázatát.

Nem valószínű, hogy a FABLYN hüvelyi vérzést okozna. Ezért a FABLYN szedése során jelentkező bármilyen hüvelyi vérzés rendellenes. Kezelőorvosának ki kell vizsgálnia ezt a tünetet.

A következő okok miatt lehet, hogy ez a gyógyszer nem megfelelő az Ön számára. **Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdene szedni a FABLYN-t:**

- ha rosszindulatú emlődaganata van vagy volt.
- ha bármilyen meg nem magyarázható eltérést észlel az emlőjében.
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegségben szenved.

#### **A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Amennyiben ösztrogénpótló vagy hormonpótló kezelésben részesül, előfordulhat, hogy a FABLYN nem megfelelő az Ön számára.

#### **Az FABLYN egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal**

A FABLYN étkezés és folyadékfogyasztás közben vagy attól függetlenül is bevehető.

#### **Terhesség és szoptatás**

A FABLYN csak a változókor után lévő nők kezelésére való és tilos azoknak a nőknek szedniük, akik még teherbe eshetnek.

Ne szedje a FABLYN-t, ha terhes vagy szoptat, mivel az kiválasztódhat az anyatejbe.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A FABLYN-nak nincs ismert, a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatása.

#### **Fontos információk az FABLYN egyes összetevőiről**

A FABLYN laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ FABLYN -ET?**

A FABLYN-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét. A készítmény szokásos adagja napi egy tableta.

A tablettát egészben nyelje le. Étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Ha szeretné, beveheti vízzel, vagy tetszés szerinti más itallal.

Kezelőorvosa azt is tanácsolhatja Önnek, hogy a FABLYN-kezelés alatt kalcium- és D-vitaminpótló készítményeket szedjen, ha a napi bevitelét elégtelennek tartja.

#### **Ha az előírtnál több FABLYN -et vett be**

Amennyiben az előírtnál több tablettát vett be, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével.

#### **Ha elfelejtette bevenni az FABLYN -et**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. Vegye be a következő tablettát és a korábbiak szerint folytassa a gyógyszereszedést.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az FABLYN szedését**

Mielőtt befejezi a FABLYN szedését, beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészt.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így az FABLYN is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A vizsgálatok során jelentkező legtöbb mellékhatás enyhe volt.

Ezek a mellékhatások bizonyos gyakorisággal fordulhatnak elő, amiket a következők szerint határoznak meg:

- Nagyon gyakori mellékhatások: 10 FABLYN-t szedő betegből egynél többet érintenek
- Gyakori mellékhatások: 100 FABLYN-t szedő betegből 1 -10 beteget érintenek
- Nem gyakori: 1000 FABLYN-t szedő betegből 1 – 10 beteget érintenek
- Ritka: 10 000 FABLYN-t szedő betegből 1 – 10 beteget érintenek
- Nagyon ritka: 10 000 FABLYN-t szedő betegből kevesebb mint 1-et érintenek
- Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

#### **Nagyon gyakori mellékhatások:**

- Izomgörcsök

#### **Gyakori mellékhatások:**

- Hőhullám
- Székrekedés
- Alhasi nyomás-érzés
- Hüvelyi folyás
- Fokozott verejtékezés

#### **Nem gyakori mellékhatások:**

- Húgyúti fertőzés, égető érzés vizeléskor, sürgető vizelési inger, vizelettartási nehézség
- Hasi fájdalom vagy feszülés, hátfájás, nyaki fájdalom, ízületi vagy mellkasi fájdalom
- Fáradtság, kóros vagy túlzott mértékű vérzés (gyakran orrvérzés)

- Cukorbetegség (jellemző tünetei: fokozott szomjúság, gyakori vizelet)
- Égető érzés, szédülés, zsibbadás, memóriakárosodás, a végtag mozgásának károsodása vagy részleges bénulása, fejfájás, nyugtalan láb szindróma (a lábaknak egy kellemetlen, különös érzés megszüntetése érdekében végzett ellenállhatatlan mozgáskényszere)
- Rendellenes vagy szabálytalan szívverés, a szívritmus megemelkedése
- A kezek, a karok, a lábfejek vagy a lábak duzzanata, végtagfájdalom
- Köhögés, nehézlégzés, orrdugulás, orrfolyás
- Szájszárazság, bélgázosság (túlzott mennyiségű levegő vagy gáz a gyomorban vagy a belekben), hasi fájdalom
- Szemszárazság, hajhullás, bőrkiütés, éjszakai verejtékezés, viszketés, melegérzet, súlygyarapodás
- Az emlő megkeményedése, emlőfájdalom, hüvelyi vérzés, szeméremtáji viszketés.

#### **Ritka mellékhatások:**

- A fül, a szem, a légutak vagy a bőr fertőzése, hasmenés, véres széklet
- Az étvágy megváltozása
- Szokatlan álmok, hangulatingadozások
- Szédülés, az ízérzékelés megváltozása, görcsrohamok, migrén, elgyengült karok vagy lábak, isiász (a deréktájon, a farpofákban és/vagy a láb és lábfej különböző területein, jellemzően a testnek csak az egyik oldalán érzett fájdalom)
- Látáskárosodás, szemfájdalom, szemviszketés, duzzadt szemhéj, a szem vörössége, fülfájás
- Ajaknyálkahártya kisebbedés, a székelési szokások megváltozása, nyelési nehézség, szájjüregi fekély, gyomorégés, szájjüregi fájdalom, végbélfájdalom
- Sárgaság (a bőr és a szem sárgás elszíneződése), a májműködés állapotát tükröző vérvizsgálati eredmények megváltozása
- Száraz bőr, a szőr szerkezetének rendellenessége, körömbetegségek, bőrkiütés, a bőr sötétedése, megváltozott formájú ujjak (bütyökképződés), bőrelváltozás
- Fájdalmas vizelet, véres vizelet
- Váladékozó emlő, tapintható csomó az emlőben, hüvelyi fájdalom, visszértágulat
- A lábfejen tapintható pulzus gyengülése, véraláfutás

**Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.**

#### **5. HOGYAN KELL AZ FABLYN -ET TÁROLNI?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A lejárató idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik. feltüntetett lejárató idő után ne szedje FABLYN -et.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

#### **6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK**

##### **Mit tartalmaz az FABLYN**

- A készítmény hatóanyaga a lazofoxifen. 500 mikrogramm lazofoxifennel egyenértékű lazofoxifen-tartarát filmtablettánként.

- Egyéb összetevők: vízmentes laktóz, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, sunset yellow FCF alumínium lakk (E110), hipromellóz, laktóz-monohidrát, titán-dioxid (E 171) és triacetin.

**Milyen az FABLYN készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A FABLYN tableta háromszög alakú, barackrózsaszínű, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „OPR 05” jelzéssel ellátott filmbevonatú tableta.

A tabletták 7, 28 vagy 30 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban és 90 tablettát tartalmazó tartályban kerülnek forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Németország.

Gyártó: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Németország.

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {MM/YYYY}**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.