

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABLYN 500 microgrammi compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene lasofoxifene tartrato, equivalente a 500 microgrammi di lasofoxifene.

Eccipienti: Ogni compressa rivestita con film contiene 71,34 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di forma triangolare e color pesca, con impresso "Pfizer" da un lato e "OPR 05" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FABLYN è indicato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa che sono a maggior rischio di fratture. È stata dimostrata una riduzione significativa del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

Nel determinare la scelta di FABLYN o di altre terapie, inclusa quella con estrogeni, per una donna in post-menopausa, si devono considerare i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterino e mammario, i rischi e benefici cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (donne in post-menopausa):

La dose raccomandata è di una compressa da 500 microgrammi al giorno.

La compressa può essere assunta in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'assunzione di cibo e bevande.

Supplementi di calcio e/o vitamina D devono essere aggiunti alla dieta se l'assunzione giornaliera è inadeguata. Le donne in post-menopausa necessitano di un apporto medio di calcio elementare pari a 1500 mg/die. La dose raccomandata di vitamina D è di 400-800 UI/die.

Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età:

FABLYN non è indicato nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni perché questo medicinale è indicato solo nelle donne in post-menopausa. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia non sono state studiate (vedere paragrafo 5.2).

Donne anziane (età maggiore o uguale a 65 anni):

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio nelle donne anziane (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica:

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di lasofoxifene non sono state valutate in pazienti con insufficienza epatica con test di funzionalità epatica > 1,5 ULN; pertanto FABLYN deve essere utilizzato con cautela in queste pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale:

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di lasofoxifene non sono state valutate in pazienti con insufficienza renale grave; pertanto, FABLYN deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti.

In considerazione della natura cronica del processo della malattia, l'impiego di FABLYN è indicato per trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Episodi trombotici venosi pregressi o in atto, compresi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi venosa retinica.

Sanguinamento uterino di natura imprecisata.

Gravidanza e allattamento: FABLYN deve essere utilizzato solo nelle donne in post-menopausa. Non deve essere utilizzato dalle donne in età fertile, durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Negli studi clinici, nelle donne in trattamento con FABLYN è stato osservato un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) rispetto al placebo. Possono verificarsi anche altri eventi tromboembolici. Un evento meno grave, la tromboflebite superficiale, è stato segnalato anch'esso con maggiore frequenza in associazione all'impiego di FABLYN rispetto al placebo. Il rapporto rischio-beneficio deve essere preso in considerazione nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici venosi da qualsiasi causa (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Poiché l'immobilizzazione aumenta il rischio di eventi tromboembolici venosi indipendenti dalla terapia, la somministrazione di FABLYN deve essere interrotta almeno 3 settimane prima e durante un periodo prolungato di immobilizzazione (ad es. fase di recupero post-chirurgico, riposo a letto prolungato) e la terapia deve essere ripresa solo quando la paziente avrà recuperato la completa mobilità. Inoltre, alle donne in trattamento con FABLYN si deve consigliare di muoversi periodicamente durante un viaggio prolungato.

Qualsiasi sanguinamento uterino inspiegato deve essere clinicamente valutato. I gruppi in trattamento con FABLYN e con placebo hanno evidenziato incidenze simili di iperplasia dell'endometrio e di cancro all'endometrio (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con lasofoxifene è stato associato ad effetti benigni a carico dell'endometrio. Questi hanno incluso, in alcuni soggetti, un piccolo aumento nell'incidenza di sanguinamento vaginale come anche alterazioni delle cisti endometriali rilevate all'ecografia ed un'atrofia benigna delle cisti rilevata con esame istologico (una variante dell'endometrio atrofico). Questi reperti di formazioni cistiche hanno contribuito ad un aumento di circa 1,5 mm dello spessore medio dell'endometrio. Come conseguenza di questi effetti benigni, nello studio clinico PEARL un maggior numero di pazienti trattate con FABLYN è stato sottoposto ad una procedura diagnostica dell'utero rispetto alle pazienti trattate con placebo (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, nella pratica clinica questi riscontri benigni non richiedono un'ulteriore valutazione delle donne che non presentano sanguinamento vaginale (in accordo a quanto previsto dalle linee guida per il trattamento delle donne in post-menopausa), perché il rischio associato alle procedure diagnostiche dell'utero in donne asintomatiche supera i benefici. Nel valutare l'istologia dell'endometrio il medico patologo deve essere a conoscenza di un eventuale trattamento pregresso con lasofoxifene al fine di garantire una diagnosi accurata dell'atrofia cistica benigna, quando presente.

L'uso concomitante di FABLYN e di estrogeni per via sistemica o di terapia ormonale non è stato studiato e pertanto l'uso concomitante di FABLYN con estrogeni per via sistemica non è raccomandato.

L'impiego di FABLYN non è stato studiato nelle donne con anamnesi di cancro al seno. Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di FABLYN ed agenti utilizzati nel trattamento del cancro al seno in fase iniziale o avanzata. Pertanto, FABLYN deve essere utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi solo dopo che è stato completato il trattamento del cancro al seno, inclusa la terapia adiuvante.

Qualsiasi disturbo al seno inspiegato dovesse verificarsi durante la terapia con FABLYN dovrà essere analizzato. FABLYN non elimina il rischio di cancro al seno (vedere paragrafo 5.1).

FABLYN può aumentare l'incidenza degli episodi di vampate di calore e non è efficace nel ridurre le vampate di calore associate alla carenza di estrogeni. In alcune pazienti asintomatiche, le vampate di calore possono verificarsi all'inizio della terapia con FABLYN.

Dati clinici limitati suggeriscono che nelle pazienti con episodi precedenti di ipertrigliceridemia (> 5,6 mmol/l) causata dall'assunzione di estrogeni per via orale, lasofoxifene può essere associato ad un marcato aumento della trigliceridemia. Nelle pazienti con questa anamnesi che assumono lasofoxifene i valori sierici dei trigliceridi devono essere monitorati.

Lasofoxifene è altamente legato alle proteine, viene principalmente eliminato attraverso processi metabolici ed è probabilmente sottoposto al circolo enteroepatico (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di FABLYN non sono state valutate in pazienti con test della funzionalità epatica > 1,5 ULN; pertanto, FABLYN deve essere utilizzato con cautela in queste pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di FABLYN non sono state valutate in pazienti con insufficienza renale grave; pertanto, FABLYN deve essere impiegato con cautela in queste pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

FABLYN contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In base all'assenza di effetti clinicamente rilevanti di colestiramina (resina a scambio anionico), fluconazolo (inibitore del CYP2C9), ketoconazolo (inibitore del CYP3A4/5) e paroxetina (inibitore del CYP2D6) sulla farmacocinetica di lasofoxifene, è improbabile che altre resine a scambio anionico ed altri inibitori di queste isoforme del CYP producano alterazioni clinicamente significative dell'esposizione a FABLYN e non sono richiesti aggiustamenti di dosaggio.

La clearance di lasofoxifene può aumentare in pazienti in trattamento cronico con induttori del CYP3A4 ed UGT (ad es. fenitoina, carbamazepina, barbiturici ed Erba di S. Giovanni), con conseguente riduzione delle concentrazioni steady-state ed una possibile riduzione dell'efficacia.

Ketoconazolo – Il ketoconazolo, inibitore potente del CYP3A4/5, ha aumentato l'esposizione sistemica di lasofoxifene del 20% e questo dato non è considerato clinicamente significativo.

Paroxetina – La paroxetina, inibitore potente del CYP2D6, ha aumentato l'esposizione di lasofoxifene del 35% e questo dato non è considerato clinicamente significativo.

Inibitori di pompa protonica – Non sono disponibili dati sugli effetti della somministrazione concomitante degli inibitori di pompa protonica (PPI) e lasofoxifene; pertanto l'utilizzo di questi agenti con lasofoxifene deve essere considerato con attenzione.

Negli studi clinici, lasofoxifene non ha alterato il metabolismo del destrometorfano (substrato del CYP2D6) e del clorzoxazone (substrato del CYP2E1) o la farmacocinetica di warfarin (substrato del CYP2C9), metilprednisolone (substrato del CYP3A4) o digossina (substrato della MDR1 P-glicoproteina). Pertanto, è improbabile che FABLYN alteri la farmacocinetica dei medicinali eliminati attraverso il metabolismo di queste isoforme del CYP o trasportati dalla MDR1 P-glicoproteina.

Warfarin – Il lasofoxifene non avuto effetti sulla farmacocinetica del warfarin R ed S. L'AUC del rapporto internazionale normalizzato medio (INR) ed il valore massimo di INR dopo somministrazione di una singola dose di warfarin con lasofoxifene sono stati inferiori rispettivamente dell'8% e del 16% rispetto a quando il warfarin è stato somministrato da solo. Queste alterazioni non sono considerate clinicamente significative.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

FABLYN è di uso esclusivo delle donne dopo la menopausa. FABLYN non deve essere assunto dalle donne in età fertile (vedere paragrafo 4.3). Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di lasofoxifene in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

FABLYN è di uso esclusivo delle donne dopo la menopausa. FABLYN non deve essere assunto durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se lasofoxifene venga escreto nel latte materno. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato l'escrezione di lasofoxifene nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non è noto se FABLYN influisca sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di FABLYN nel trattamento dell'osteoporosi è stata valutata in un ampio studio internazionale (8556 pazienti) in doppio cieco, randomizzato, placebo controllato, di fase 3 sulle fratture

(studio PEARL). La durata del trattamento delle donne in post-menopausa è stata di 60 mesi; 2852 pazienti sono state randomizzate al trattamento con FABLYN e 2852 a quello con placebo.

Nell'ambito di questo studio, la terapia è stata interrotta a causa di eventi avversi nel 12,9% delle donne in trattamento con FABLYN e nel 12,3% di quelle del gruppo placebo.

Eventi tromboembolici venosi: La reazione avversa più grave correlata al trattamento con FABLYN è stata la VTE (trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa retinica). Nei 5 anni di follow-up, in 37 donne trattate con FABLYN (1,3%, o 2,90 per 1.000 pazienti anno) è stata segnalata la VTE rispetto a 18 donne trattate con placebo (0,6%, o 1,41 per 1.000 pazienti anno) e l'hazard ratio è stato di 2,06 (95% IC: 1,17, 3,61).

Come osservato con altri Modulatore Selettivi del Recettore Estrogenico (SERM), lievi riduzioni della conta piastrinica (circa del 4%) sono state osservate in pazienti trattate con lasofoxifene nello studio PEARL.

Le reazioni avverse comuni ritenute correlate alla terapia con FABLYN sono state spasmi muscolari, vampate di calore e perdite vaginali. Gli spasmi muscolari si sono verificati in circa una paziente su 9. Le vampate di calore sono state segnalate in circa una paziente su 11 ed è stato l'evento più comunemente segnalato nei primi 6 mesi di trattamento. Le perdite vaginali si sono verificate in circa una paziente su 26.

La sicurezza di FABLYN nel trattamento dell'osteoporosi è stata valutata anche in uno studio di fase 2 controllato verso placebo condotto in donne di Giappone, Corea e Taiwan. La durata del trattamento nelle donne in post-menopausa è stata di 12 mesi; 124 donne sono state esposte al trattamento con FABLYN e 125 donne sono state trattate con placebo. Nell'ambito di questo studio, la terapia è stata interrotta a causa di eventi avversi nel 3,2% delle donne trattate con FABLYN e nell'8,0% di quelle trattate con placebo.

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse osservate nei due studi clinici sull'osteoporosi e che si sono verificate con un'incidenza superiore al placebo.

La maggior parte delle reazioni avverse segnalate nel corso degli studi è stata di entità lieve e generalmente non ha comportato l'interruzione della terapia.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi ed in base alla frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)). Nell'ambito di ogni classificazione per sistemi e organi e frequenza, le reazioni avverse non sono riportate in ordine decrescente di gravità ma in ordine alfabetico.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate negli studi clinici controllati verso placebo sul trattamento dell'osteoporosi e riportate con una frequenza maggiore nelle donne in trattamento con FABLYN rispetto a quelle trattate con placebo

Infezioni ed infestazioni	
<i>Non comune:</i>	Candidiasi vaginale, infezioni delle vie urinarie, infezioni vaginali, vulvovaginite
<i>Raro:</i>	Artrite infettiva, bronchite, cellulite, cervicite, diverticolite, infezioni micotiche, foruncoli, candidiasi genitale, herpes simplex oculare, impetigine, labirintite, pielonefrite, piometra
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
<i>Non comune:</i>	Fibroma, leiomioma uterino
<i>Raro:</i>	Emangioma, fibroma della mammella, leiomioma, leucemia cronica linfocitica, mieloma multiplo, neoplasie benigne della mammella, neoplasia dell'endometrio, neoplasia riproduttiva

	della donna, neoplasia epatica maligna, neoplasia, nevo melanocitico, tumore benigno della paratiroide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Non comune:</i>	Anemia, macrocitosi, trombocitopenia
<i>Raro:</i>	Anemia megaloblastica, ipocromasia
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Raro:</i>	Allergie stagionali
Patologie endocrine	
<i>Raro:</i>	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Non comune:</i>	Diabete mellito
<i>Raro:</i>	Anoressia, aumento dell'appetito, diabete mellito di tipo 2, ipertrigliceridemia, ipoalbuminemia, ipofosfatemia, riduzione dell'appetito, tetania
Disturbi psichiatrici	
<i>Raro:</i>	Disturbi ciclotimici, sogni anomali
Patologie del sistema nervoso	
<i>Non comune:</i>	Cefalea, infarto cerebrale, sensazione di bruciore, sindrome delle gambe senza riposo
<i>Raro:</i>	Amnesia, capogiri posturali, cefalea vascolare, compressione dei nervi, compromissione della memoria, demenza di tipo Alzheimer, disgeusia, disturbi neuronali motori, emicrania, emicrania con aura, epilessia, idrocefalo, ipogeusia, paresi, presincope, sciatica
Patologie dell'occhio	
<i>Non comune:</i>	Secchezza oculare
<i>Raro:</i>	Afachia, anisocoria, cheratocongiuntivite secca, corioretinopatia, degenerazione maculare, distacco della retina, disturbi vascolari della retina, disturbi della vista, edema della palpebra, emorragia congiuntivale, emorragia oculare, iperemia congiuntivale, iperemia oculare, prurito agli occhi, retinopatia, riduzione dell'acuità visiva,
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Raro:</i>	Disturbi dell'orecchio interno, fastidio all'orecchio, vertigini posturali
Patologie cardiache	
<i>Non comune:</i>	Palpitazioni, tachicardia
<i>Raro:</i>	Arresto sinusale, cardiomegalia, cuore polmonare, extrasistole sopraventricolare, insufficienza della valvola tricuspide, insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	
<i>Comune:</i>	Vampate di calore
<i>Non comune:</i>	Flebite, rossore al viso, stasi venosa trombosi venosa profonda, tromboflebite, tromboflebite superficiale
<i>Raro:</i>	Aneurisma aortico, claudicatio intermittente, disturbi dei capillari, ematoma, embolia, emorragia, linfostasi, malattia arteriosa oclusiva, stenosi vascolare, trombosi, trombosi venosa, trombosi venosa degli arti
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Non comune:</i>	Embolia polmonare, rinite allergica, tosse
<i>Raro:</i>	Broncopneumopatia cronica ostruttiva, granuloma polmonare, rinite vasomotoria

Patologie gastrointestinali	
<i>Comune:</i>	Stipsi
<i>Non comune:</i>	Dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, flatulenza, gastrite, secchezza della bocca, sindrome del colon irritabile
<i>Raro:</i>	Dolorabilità addominale, cheilite, cheilosi, colite ulcerosa, disturbi dello stomaco, dolore del cavo orale, disfagia, duodenite, ernia inguinale, esofagite, polipi gastrici, polipi rettali, ragadi anali, spasmo anale, ulcera duodenale, ulcerazione della bocca, ulcera rettale
Patologie epatobiliari	
<i>Non comune:</i>	Colelitiasi, steatosi epatica
<i>Raro:</i>	Calcoli del dotto biliare, colecistite, disturbi del fegato, epatite, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Comune:</i>	Iperidrosi
<i>Non comune:</i>	Alopecia, eritema, prurito, sudorazioni notturne
<i>Raro:</i>	Acne rosacea, alterazione della struttura dei capelli, angioedema, disturbi alle unghie, edema cutaneo, iperpigmentazione della cute, irritazione cutanea, lesioni cutanee, onicoclasia, orticaria, prurito generalizzato, rash maculopapulare, rash prurifico, reazioni di fotosensibilità, secchezza della cute
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Molto comune:</i>	Spasmi muscolari
<i>Non comune:</i>	Dolore al collo, dolore alle estremità, dolore alla schiena
<i>Raro:</i>	Artrite reumatoide, artropatia, borsite, coccigodinia, contrattura delle estremità, contratture muscolari, costocondrite, crampi muscolari, dattilite, disturbi muscolari, dolore alla mandibola, emartrosi, esostosi, ippocratismo digitale, periartrite, rigidità delle articolazioni, sindrome della cuffia dei rotatori, tenosinovite
Patologie renali e urinarie	
<i>Non comune:</i>	Disturbi dell'uretra, incontinenza urinaria, notturia, pollachiuria, urgenza minzionale
<i>Raro:</i>	Calcoli alla cistifellea, disturbi del tratto urinario, emorragia dell'uretra, nefrosclerosi, ipercalciuria, polipi alla vescica, vescica ipertonica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Comune:</i>	Cistocele, disturbi dell'endometrio, disturbi vaginali, ipertrofia dell'endometrio* (ispessimento dell'endometrio all'ecografia), perdite vaginali, polipi uterini
<i>Non comune:</i>	Colpocele, displasia della cervice, disturbi della cervice, disturbi della mammella nella donna, dolore alla mammella, emorragia genitale, emorragia in donne in post-menopausa, emorragia vaginale, erosione della cervice uterina, idrometra, indurimento della mammella, iperplasia dell'endometrio** (sulla base delle segnalazioni dello sperimentatore), metrorragia, perdite vaginali, polipi della cervice, prolasso uterino, prolasso vaginale, prurito vulvovaginale, rectocele
<i>Raro</i>	Adenomiosi, cisti degli annessi uterini, cisti della tube di falloppio, congestione della parete vaginale, disturbi del capezzolo, dolore al capezzolo, dolore vaginale, dolore vulvare, emorragia uterina, erosione vaginale, fibrosi della mammella, infiammazione vaginale, ingorgo mammario, ingrossamento del clitoride, lacerazione perineale, massa a livello degli annessi uterini, massa uterina, metaplasia squamosa della cervice uterina, secrezione dal seno, vene varicose vulvari
Patologie congenite, familiari e genetiche	

<i>Raro:</i>	Malformazione venosa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Comune:</i>	Risposta terapeutica imprevista
<i>Non comune:</i>	Affaticamento, dolore al torace, edema periferico, sensazione di calore
<i>Raro:</i>	Disturbo al torace, edema, infiammazione, ipertermia, massa, polipi, sensazione di stato di ubriachezza
Esami diagnostici	
<i>Comune:</i>	Aumento della aspartato-aminotransferasi
<i>Non comune:</i>	Aumento della alanino-aminotransferasi, aumento della glicemia, aumento delle transaminasi, aumento di peso, striscio della cervice alterato
<i>Raro:</i>	Alterazione della creatininemia, alterazione dell'onda T all'elettrocardiogramma, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della nucleotidasi 5', aumento dei trigliceridi, aumento delle lipoproteine a bassa densità, ecografia del seno alterata, ecografia ovarica alterata, positività per l'antigene superficiale del virus dell'epatite B, presenza di sangue nelle urine, riduzione dell'albuminemia, riduzione della conta piastrinica, riduzione della densità ossea, riduzione delle lipoproteine ad alta densità, riduzione del polso pedidio, RX del torace alterata
Traumatismo e avvelenamento	
<i>Raro:</i>	Escoriazione, frattura dei denti, frattura delle vertebre del torace, frattura spinale, traumatismo degli arti, traumatismo dei tessuti molli, traumatismo genitale, traumatismo scheletrico

* Ipertrofia dell'endometrio è un termine del dizionario MedDRA che indica l'individuazione tramite ecografia di un ispessimento dell'endometrio.

** Gli eventi di iperplasia dell'endometrio si basano sulle segnalazioni dello sperimentatore piuttosto che su riscontri istopatologici e non hanno richiesto una conferma istologica.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio con FABLYN.

Lasofoxifene è stato somministrato alle donne in post-menopausa in dosi singole fino a 100 mg (200 volte la dose unitaria raccomandata) e dosi multiple fino a 10 mg/die (20 volte la dose raccomandata) per un periodo fino ad un anno senza reazioni avverse gravi correlate alla dose.

Non è disponibile un antidoto specifico per FABLYN. In caso di sovradosaggio, si devono avviare le misure di supporto generali in base ai segni e sintomi del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico (SERM), codice ATC: {not yet assigned}

Le riduzioni dei livelli di estrogeni dopo la menopausa o l'ovariectomia portano ad un'accelerata perdita della massa ossea dovuta ad un aumento del turnover osseo, quando il riassorbimento osseo supera la formazione ossea. L'aumentato turnover causa un'accelerata perdita ossea perché l'aumento compensatorio della formazione ossea non è sufficiente per contrastare l'aumento del riassorbimento osseo. In alcune donne, questi cambiamenti possono portare a riduzione della massa ossea, osteoporosi ed

aumento del rischio di fratture, in particolare di colonna vertebrale, anca e polsi. Le fratture vertebrali sono il tipo più comune di frattura osteoporotica nelle donne in post-menopausa.

Il lasofoxifene è un SERM le cui attività biologiche sono in gran parte mediate attraverso il legame ai recettori estrogenici. Questo legame determina l'attivazione di alcuni percorsi estrogenici ed un blocco di altri. Il lasofoxifene produce effetti specifici per i tessuti e per le cellule nei tessuti sensibili agli estrogeni.

I dati clinici indicano che FABLYN ha un effetto agonista estrogeno-simile sulle ossa ed anche effetti antagonisti a carico della mammella. Gli effetti di FABLYN sulle ossa si manifestano con riduzioni dei livelli sierici ed urinari dei marker del turnover osseo, aumenti della densità minerale ossea (BMD) e riduzioni dell'incidenza di fratture.

Effetti sull'apparato scheletrico:

Turnover osseo

Negli studi clinici sul trattamento dell'osteoporosi, la terapia con FABLYN ha portato ad una soppressione importante e statisticamente significativa del riassorbimento osseo e della formazione ossea, come evidenziato dalle alterazioni dei livelli sierici ed urinari del marker del turnover osseo (ad es., C-pelopeptide e marker della formazione ossea: osteocalcina, propeptide N-terminale del procollagene di tipo I e fosfatasi alcalina osseo-specifica). La soppressione del marker del turnover osseo è risultata evidente a 3 mesi dall'inizio del trattamento e si è mantenuta nel periodo di osservazione di 36 mesi in un sottostudio dello studio PEARL.

Risultati a 5 anni dell'ampio studio internazionale sulle fratture (PEARL)

Gli effetti di FABLYN sull'incidenza delle fratture (tabella 2) sono stati esaminati nell'arco di 5 anni e la BMD ed i biomarker per le ossa nelle donne in post-menopausa con osteoporosi sono stati esaminati per un periodo di 3 anni nello studio PEARL. La popolazione in studio era costituita da 8556 donne in post-menopausa con osteoporosi definita da un basso BMD (BMD delle vertebre o dell'anca pari ad almeno 2,5 deviazioni standard al di sotto del valore medio per le donne giovani sane). Le donne arruolate in questo studio avevano un'età media di 67 anni (range 59-80) ed un tempo medio dalla menopausa di 20 anni. Tutte le donne arruolate nello studio hanno ricevuto calcio (1000 mg/die) e vitamina D (400-800 UI/die).

Tabella 2: Incidenza delle fratture nelle donne in post-menopausa nell'arco di 5 anni

	FABLYN	Placebo	Riduzione di rischio relativo (95% IC) vs. placebo
Nuove fratture vertebrali osservate alla radiografia. Percentuale di pazienti con fratture nuove	n=2748 5.6%	n=2744 9.3%	41% ^a (28%, 52%)
Nuove fratture vertebrali osservate alla radiografia in pazienti con fratture al basale ≥ 1 . Percentuale di pazienti con fratture nuove	n=778 8.7%	n=774 14.2%	42% ^b (21%, 57%)
Nuove fratture vertebrali osservate alla radiografia in pazienti senza fratture prevalenti al basale. Percentuale di pazienti con fratture nuove	n=1970 4.4%	n=1970 7.4%	41% ^c (23%, 55%)
Fratture non vertebrali Percentuale di pazienti con fratture non vertebrali	n=2852 8.1%	n=2852 10.4%	24% ^d (9%, 36%)
Fratture cliniche totali Percentuale di pazienti con fratture cliniche	n=2852 9.3%	n=2852 12.1%	25% ^e (12%, 36%)

Abbreviazioni: n= numero di pazienti; IC = Intervallo di Confidenza ^a p < 0.0001; ^b p = 0.0004; ^c p =

-Fratture vertebrali osservate alla radiografia

FABLYN ha ridotto in modo significativo l'incidenza di nuove fratture vertebrali osservate alla radiografia (escluso il peggioramento di precedenti fratture) dal 9,3% per il placebo al 5,6% per FABLYN (riduzione di rischio relativo = 41%, $p < 0,0001$). Questa riduzione è stata osservata nel corso del primo anno e si è mantenuta per 5 anni.

Nelle donne con fratture vertebrali prevalenti al basale, FABLYN ha ridotto in modo significativo l'incidenza di nuove fratture vertebrali osservate alla radiografia dal 14,2% per il placebo all'8,7% per FABLYN (riduzione di rischio relativo = 42%, $p=0,0004$). Nelle donne senza alcuna frattura prevalente al basale, l'incidenza di nuove fratture vertebrali osservate alla radiografia si è ridotta in modo significativo dal 7,4% per il placebo al 4,4% per FABLYN (riduzione di rischio relativo = 41%, $p=0,0002$).

Un numero significativamente inferiore di donne ha riportato fratture vertebrali multiple osservate alla radiografia nel gruppo di trattamento con FABLYN rispetto al gruppo placebo nell'arco dei 5 anni di trattamento ($p > 0,0001$).

Un numero significativamente inferiore di donne trattate con FABLYN ha riportato fratture vertebrali moderate o gravi (come determinato dalla scala di Genant) rispetto alle donne trattate con placebo (5,2% per le donne trattate con placebo rispetto al 3,3% delle donne trattate con FABLYN; $p=0,0006$).

-Fratture non vertebrali

FABLYN ha ridotto in modo significativo l'incidenza delle fratture non vertebrali dal 10,4% per il placebo all'8,1% per FABLYN (riduzione di rischio relativo = 24%, $p=0,0020$). Questa riduzione è stata osservata nel corso del primo anno e si è mantenuta nell'arco dei 5 anni. La riduzione nell'incidenza di fratture non vertebrali è stata osservata anche nelle donne in post-menopausa con osteoporosi grave (definita come T-score della BMD della spina lombare al basale ≤ -2.5 + frattura prevalente o T-score della BMD ≤ -3) ($p = 0,0183$).

-Fratture cliniche totali

FABLYN ha ridotto in modo significativo l'incidenza di tutte le fratture cliniche da 12,1% per il placebo al 9,3% per FABLYN (riduzione di rischio relativo = 25%, $p = 0,0004$). Questa riduzione è stata osservata nel corso del primo anno e si è mantenuta nell'arco dei 5 anni.

-Densità minerale ossea

In un sottostudio di 3 anni nell'ambito dello studio PEARL ($n=760$), FABLYN ha aumentato in modo significativo la BMD (rispetto al placebo) a livello di spina lombare (3,3%), anca totale (3%), collo femorale (3,3%), grande trocantere (3,6%), area intertrocanterica (2,6%), triangolo di Ward (5,9%) e avambraccio (18,3%) dopo 3 anni di trattamento. FABLYN ha inoltre aumentato in modo significativo il contenuto minerale osseo di tutto l'organismo (BMC), rispetto al placebo, dopo 3 anni di trattamento. Aumenti significativi della BMD sono stati osservati già dopo 3 mesi per la spina lombare e l'anca totale.

È stata condotta un'analisi dei soggetti ai quali era stato chiesto di rivolgersi al medico per prendere in considerazione un trattamento con un farmaco alternativo per l'osteoporosi qualora si fosse osservata una delle seguenti condizioni: a) perdita di BMD $\geq 7\%$ a livello della spina lombare (LS) o perdita di BMD del collo femorale $\geq 10\%$ al Mese 12; b) perdita di BMD $\geq 11\%$ alla spina lombare (LS) o perdita di BMD del collo femorale $\geq 14\%$ al Mese 24; c) fratture vertebrali osservate alla radiografia in corso di studio ≥ 2 al

Mese 24. Questi riscontri sono stati significativamente meno frequenti nel gruppo FABLYN (0,9%) rispetto al gruppo placebo (3,3%).

Risultati di uno studio di un anno condotto in soggetti asiatici

Gli effetti di FABLYN sulla BMD in donne in post-menopausa di Giappone, Corea e Taiwan con osteoporosi sono stati esaminati anche in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo sull'osteoporosi della durata di un anno. La popolazione in studio era costituita da 497 donne con osteoporosi definita come BMD delle vertebre lombari (T score $\leq 2,5$). Le donne in questo studio avevano un'età media di 63 anni (range 44-79 anni) ed un tempo mediano dalla menopausa di 13 anni. Tutte le donne in questo studio hanno ricevuto calcio (600-1200 mg/die) e Vitamina D (400-800 UI/die).

In questo studio, FABLYN ha aumentato in modo significativo la BMD spinale e dell'anca (anca totale e tutti i componenti dell'anca) dal 2% al 4%. FABLYN ha ridotto anche i marker del turnover osseo.

Istomorfometria ossea

Le ossa che si formano nell'arco della somministrazione di due anni di lasofoxifene sono di qualità normale. Per valutare la qualità ossea, sono state ottenute le biopsie ossee da 71 donne in post-menopausa arruolate negli studi BMD dopo 2 anni di trattamento. Non vi è stata evidenza di osteomalacia, fibrosi midollare, tossicità cellulare, osso lamellare o altre anomalie che alterano la qualità delle ossa a seguito di trattamento con lasofoxifene.

Effetti sull'endometrio:

I seguenti risultati degli effetti di FABLYN sull'endometrio nell'arco dell'esposizione di 5 anni provengono dallo studio PEARL.

Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di carcinoma dell'endometrio e di iperplasia dell'endometrio tra le donne in trattamento con FABLYN e quelle in trattamento con placebo.

Il trattamento con lasofoxifene può essere associato ad effetti benigni sull'endometrio: alterazioni delle cisti dell'endometrio visualizzate all'ecografia ed atrofia cistica benigna rilevata all'esame istologico (una variante dell'endometrio atrofico), che contribuiscono ad un aumento di circa 1,5 mm nello spessore medio dell'endometrio. Nella pratica clinica, questi reperti benigni non richiedono ulteriori indagini nelle donne che non presentano sanguinamento vaginale, come previsto dalla linee guida sulle donne in post-menopausa (vedere paragrafo 4.4.).

L'incidenza di alterazioni delle cisti dell'endometrio e dello spessore dell'endometrio è stata analizzata in un sottogruppo della popolazione in studio (298 pazienti) con ecografia transvaginale annuale (TVU) nell'arco di 3 anni. Le donne trattate con placebo hanno presentato un'incidenza dell'1,9% dei cambiamenti delle cisti nell'arco di 3 anni, mentre le donne trattate con FABLYN hanno riportato un'incidenza del 20,4%. Tutti questi reperti istologici erano benigni. Le donne trattate con placebo hanno evidenziato nell'arco di 3 anni una riduzione media dello spessore dell'endometrio di 0,7 mm rispetto al basale, mentre le donne trattate con FABLYN hanno riportato un incremento medio di 1,4 mm. Questo incremento è stato osservato a 12 mesi e non è aumentato in modo significativo nel corso dei 3 anni. È stato osservato che in alcuni casi questi reperti si sono risolti spontaneamente durante il trattamento.

In tutte le donne con utero al basale, la presenza di polipi endometriali benigni all'esame istologico è stata osservata in 34 delle 2302 (1,5%) donne trattate con FABLYN rispetto alle 18 donne su 2309 (0,8%) del gruppo placebo. In un sottogruppo della popolazione in studio valutata per esaminare l'istologia dell'endometrio (1080 pazienti) con una TVU a 3 anni, la presenza di polipi endometriali benigni

all'esame istologico è stata segnalata in 20 delle 366 (5,5%) donne trattate con FABLYN e in 12 donne delle 360 (3,3%) donne del gruppo placebo.

L'incidenza complessiva dei casi di sanguinamento vaginale è stata bassa ($\leq 2,6\%$ in tutti i gruppi di trattamento). Episodi di sanguinamento vaginale sono stati segnalati in 74 (2,6%) donne trattate con FABLYN rispetto a 37 donne (1,3%) del gruppo placebo. Il numero di soggetti che ha interrotto il trattamento come risultato del sanguinamento vaginale è stato basso [FABLYN: 4 (0,1%), placebo: 0].

Il numero di isterectomie nel gruppo in trattamento con FABLYN (27/2302 pazienti, 1,2%) e nel gruppo placebo (24/2309 pazienti, 1,0%) è stato simile. Per valutare l'effetto di FABLYN sulle procedure diagnostiche uterine (isteroscopia, soluzione salina somministrata mediante infusione con sonoisterografia, biopsia endometriale, polipectomia o dilatazione e curettage) è stata condotta un'analisi delle donne per le quali non era stata pianificata una sorveglianza con TVU (4055 pazienti). Un numero maggiore di donne trattate con FABLYN (7,0%) è stato sottoposto ad una procedura diagnostica rispetto al gruppo placebo (2,7%). Le procedure diagnostiche uterine sono state eseguite in un maggior numero di donne trattate con FABLYN a causa degli episodi di sanguinamento vaginale (così come richiesto dal protocollo) e dei riscontri asintomatici a carico dell'endometrio (ad es. sospetti polipi uterini, spessore endometriale).

Effetti sulla mammella:

Nell'arco dei 5 anni dello studio PEARL (che ha coinvolto 8556 pazienti), il trattamento con FABLYN rispetto a quello con placebo ha ridotto il rischio di cancro invasivo al seno dell'85% (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (IC 0,04, 0,50)), il rischio di cancro al seno da qualsiasi causa del 79% (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (IC 0,08, 0,55)), il rischio di cancro al seno invasivo positivo per i recettori estrogenici (ER) dell'83% (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (IC 0,05, 0,57)) e il rischio di cancro al seno positivo per i recettori estrogenici (ER) dell'81% (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19 (IC 0,07, 0,56)). FABLYN non ha effetti sul rischio di cancro al seno negativo per i recettori estrogenici (ER) o sul cancro al seno invasivo negativo per i recettori estrogenici (ER). Queste osservazioni supportano la conclusione che lasofoxifene non possiede un'attività agonista intrinseca per gli estrogeni a livello del tessuto mammario.

Effetti sul metabolismo lipidico e rischio cardiovascolare:

L'effetto di FABLYN sul profilo lipidico è stato valutato in un sottostudio a 3 anni dello studio PEARL; nel sottostudio sono state arruolate 1014 donne in post-menopausa. Rispetto al placebo, FABLYN ha ridotto in modo significativo il colesterolo totale, il colesterolo LDL, l'apolipoproteina B-100 associata alle LDL e la proteina-C reattiva ad alta sensibilità (variazioni mediane -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5%, rispettivamente), non sono state osservate variazioni significative rispetto al placebo per il colesterolo HDL o per il colesterolo VLDL. Incrementi statisticamente significativi sono stati osservati per l'apolipoproteina A-1, la quale è associata al colesterolo HDL, e per i trigliceridi sierici (variazioni mediane vs. placebo 6,1% e 4,9%, rispettivamente).

A distanza di 5 anni nella popolazione globale dello studio (N=8556), l'incidenza degli eventi coronarici maggiori, inclusa la morte coronarica, l'infarto miocardico non fatale, l'ischemia cardiaca di nuova insorgenza, l'ospedalizzazione per angina instabile e le procedure di rivascolarizzazione, è stata significativamente inferiore. Ci sono stati 0,51 eventi/100 pazienti-anno per le pazienti trattate con FABLYN rispetto a 0,75 eventi/100 pazienti-anno nelle pazienti del gruppo placebo (HR 0,68; 95% IC 0,50, 0,93, p = 0,016). Nello stesso studio a distanza di 5 anni non è stato osservato un aumento del rischio di ictus, incluso l'ictus emorragico, l'ictus ischemico ed embolico, l'ictus di tipo non specificato e gli attacchi ischemici transitori nelle pazienti in trattamento con FABLYN. Ci sono stati 0,48 eventi/100 pazienti-anno nel gruppo placebo e 0,36 eventi/100 pazienti-anno tra le pazienti in trattamento con FABLYN (HR = 0,75; 95% IC 0,51, 1,10 p = 0,140).

Effetti sull'atrofia vulvare e vaginale (VVA):

L'efficacia di FABLYN nel trattamento della VVA è stata dimostrata in due studi a 12 settimane di Fase 3 in donne in post-menopausa (889 pazienti) con segni e sintomi moderati o gravi di VVA, indipendentemente dallo status di osteoporosi. In entrambi gli studi, FABLYN ha ridotto la gravità del sintomo più fastidioso della VVA al basale, ha ridotto il pH vaginale, la percentuale delle cellule parabasali vaginali derivate dall'indice di maturazione (MI) ed ha aumentato la percentuale delle cellule superficiali vaginali derivate dall'indice di maturazione. Risultati simili per il pH vaginale e l'indice di maturazione sono stati osservati nello studio PEARL.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'eliminazione di lasofoxifene è stata valutata in 758 soggetti nell'ambito di studi clinici di farmacologia convenzionale. I dati di farmacocinetica provenienti da oltre 2000 donne in post-menopausa, incluse le pazienti arruolate in studi clinici selezionati sull'osteoporosi, hanno contribuito all'analisi farmacocinetica di popolazione.

Assorbimento:

Il lasofoxifene viene lentamente assorbito dal tratto gastrointestinale con concentrazioni plasmatiche massime raggiunte in media entro circa 6 ore dalla somministrazione. L'assunzione di un pasto ricco di grassi non altera la biodisponibilità orale di lasofoxifene. FABLYN può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'assunzione di cibo e bevande.

Distribuzione:

Il volume apparente di distribuzione (V/F) di lasofoxifene nelle donne in post-menopausa è di circa 1350 l.

Lasofoxifene è altamente legato alle proteine plasmatiche nell'uomo (>99%). Lasofoxifene si lega ad entrambe l'albumina e l' α 1-glicoproteina acida. Tuttavia, non altera il legame del warfarin o del propranololo.

Metabolismo:

La biotrasformazione ed eliminazione di lasofoxifene nell'uomo sono state determinate a seguito di somministrazione orale di lasofoxifene marcato con ^{14}C . Lasofoxifene viene ampiamente metabolizzato nell'uomo. Sono state identificate cinque vie metaboliche di lasofoxifene: glucuronidazione diretta; sulfazione diretta, idrossilazione della porzione fenil tetralina (con conseguente metabolismo coniugativo degli intermedi catecolici attraverso metilazione e glucuronidazione); ossidazione a livello dell'anello pirrolinidico; idrossilazione fenilica. Tre metaboliti di lasofoxifene sono stati rilevati nel plasma: coniugato glucuronide diretto, glucuronide di un metabolita idrossilato e catecolo metilato.

Le affinità di legame dei principali metaboliti circolanti di lasofoxifene sono state almeno 31 volte e 18 volte inferiori a quelle di lasofoxifene per i recettori estrogenici alfa e beta rispettivamente e questo indica che è improbabile che questi metaboliti contribuiscano all'attività farmacologica di lasofoxifene. L'ossidazione da parte di diversi citocromi del P450, inclusi il CYP 2D6 e 3A4/5, e la coniugazione di lasofoxifene sono i due principali meccanismi di eliminazione di lasofoxifene dalla circolazione sistemica. La clearance orale apparente (CL/F) di lasofoxifene nelle donne in post-menopausa è di circa 6,6 l/hr.

Eliminazione:

Lasofoxifene ha un'emivita di circa 6 giorni. Lasofoxifene ed i suoi metaboliti vengono principalmente eliminati nelle feci, con una componente minore di escrezione urinaria di materiale correlato alla sostanza attiva. Dopo somministrazione orale nell'uomo di lasofoxifene marcato con ^{14}C in soluzione, circa il 72% della dose radioattiva è stato identificato entro il giorno 24 (circa il 66% nelle feci ed il 6% nelle urine). Meno del 2% della dose somministrata è stato identificato nelle urine sotto forma di farmaco immodificato.

Linearità/non-linearità:

Lasofoxifene presenta una farmacocinetica lineare nell'ambito di un ampio range di dosaggio a seguito di somministrazione in dose singola (fino a 100 mg) e in dosi multiple (fino a 20 mg una volta al giorno). La farmacocinetica di lasofoxifene allo *steady-state* è in linea con la farmacocinetica prevista per una dose singola.

L'emivita di lasofoxifene allo *steady-state* nelle donne in post-menopausa è di circa 6 giorni, con conseguenti piccole fluttuazioni delle concentrazioni nell'intervallo delle 24 ore successive alla somministrazione.

Pazienti pediatrici:

La farmacocinetica di lasofoxifene non è stata valutata nella popolazione pediatrica.

Pazienti anziani:

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di lasofoxifene nel range di età 40-80 anni sulla base dei risultati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione. Non sono necessari aggiustamenti della posologia di FABLYN in pazienti anziani.

Razza:

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di lasofoxifene in gruppi etnici differenti. Questa analisi ha incluso 2049 donne in post-menopausa rappresentate per l'85,5% da donne caucasiche, 8,6% ispaniche, 3,4% asiatiche e 1,9% afro-americane. I risultati di uno studio di fase 1 in donne giapponesi e caucasiche sono stati in linea con l'analisi farmacocinetica di popolazione e non hanno evidenziato differenze rilevanti nella farmacocinetica di lasofoxifene in queste due popolazioni di pazienti.

Sesso:

Poiché FABLYN è indicato solo per le donne in post-menopausa, non è stata effettuata alcuna valutazione dell'effetto del sesso sulla farmacocinetica di lasofoxifene.

Pazienti con insufficienza epatica:

Lasofoxifene è stato studiato come singola dose da 0,25 mg in soggetti sani ed in soggetti con insufficienza epatica lieve o moderata. L'esposizione plasmatica di lasofoxifene è stata circa la stessa tra i soggetti sani e quelli con insufficienza epatica lieve (Classe Child-Pugh A) ed è aumentata in misura modesta (38%) in soggetti con insufficienza epatica moderata (Classe Child-Pugh B) rispetto ai soggetti sani. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di FABLYN in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. I soggetti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4.).

Pazienti con insufficienza renale:

Poiché meno del 2% di lasofoxifene si ritrova nelle urine sotto forma di sostanza attiva imm modificata, non è stato condotto uno studio in soggetti con insufficienza renale. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di lasofoxifene tra le donne in post-menopausa con clearance della creatinina stimata fino a 32 ml/min e quelle con clearance della creatinina normale. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di FABLYN in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4.).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lasofoxifene non è risultato genotossico in nessuna delle batterie di test utilizzate. In uno studio di cancerogenesi a due anni condotto nei ratti (≥ 1 mg/kg/die; 7 volte l'esposizione sistemica a seguito della somministrazione nell'uomo di una dose da 0,5 mg/die sulla base della AUC plasmatica) è stato osservato un aumento di incidenza di adenoma e carcinoma tubulare renale nei maschi e di tumori a cellule della granulosa delle ovaie nelle femmine. Nel corrispondente studio a 2 anni nel topo (≥ 2 mg/kg/die; inferiore all'esposizione sistemica a seguito della somministrazione nell'uomo di una dose da 0,5 mg/die sulla base della AUC plasmatica) è stato osservato un aumento di incidenza di adenoma e carcinoma surrenalico corticale, tumori cellulari interstiziali dei testicoli, tumori ovarici benigni e maligni e polipi ghiandolari uterini benigni. Sebbene si ritenga che tutti questi tumori siano il risultato di meccanismi ormonali specifici dei roditori, la rilevanza per l'uomo non è stata al momento stabilita. Sulla base dei dati a 3 e 5 anni sull'uomo derivanti dalla sperimentazione clinica, l'incidenza di cancro durante il trattamento con lasofoxifene non è stata più elevata di quella osservata con il placebo.

Lasofoxifene non è risultato teratogeno nei ratti con dosi fino a 10 mg/kg (circa 53 volte l'AUC nell'uomo) o nei conigli con dosi fino a 3 mg/kg (al di sotto del livello di esposizione sistemica nell'uomo). L'aumento di incidenza di ano imperforato, coda ipoplastica, edema e flessure degli arti osservati nei feti di ratte gravide trattate con 100 mg/kg (circa 400 volte l'AUC nell'uomo) è stato associato ad un aumento di letalità embrio-fetale e ad una mancata crescita generalizzata. Negli studi di fertilità condotti nei ratti con lasofoxifene con dosaggio ≥ 10 mg/kg/die (circa 42 volte l'AUC nell'uomo) si sono verificati lievi effetti a carico della performance riproduttiva maschile, come evidenziato dalle riduzioni negli indici di copulazione, siti di impianto e nel numero dei feti generati. Una riduzione della fertilità ed un aumento delle perdite pre e post-impianto con conseguente riduzione della dimensione della prole ed un prolungamento del tempo di gestazione sono stati invece osservati nelle femmine con l'impiego di un dosaggio $\geq 0,01$ mg/kg/die (al di sotto del livello di esposizione sistemica nell'uomo). In uno studio prenatale e postnatale condotto nei ratti l'impiego di un dosaggio di lasofoxifene $\geq 0,01$ mg/kg/die ha ritardato e/o interrotto il parto, ha aumentato la mortalità dei cuccioli alla nascita, ha alterato il raggiungimento delle fasi chiave dello sviluppo ed ha ridotto la crescita. Nel complesso, gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo osservati negli animali sono in linea con quelli della classe di farmaci SERM.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parte interna della compressa:

Lattosio anidro

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110)

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di FABLYN sono confezionate in blister di polivinil cloruro (PVC) con lamina di rivestimento in alluminio o in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusure a prova di bambino rivestite da una lamina in polietilene/alluminio.

Confezioni in blister da 7, 28 o 30 compresse e flaconi da 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Non pertinente

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che, prima del lancio, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescriveranno FABLYN o che prescriveranno ecografie ginecologiche alle pazienti trattate con FABLYN, abbiano accesso al piano educativo per la minimizzazione del rischio.

Il programma sarà disponibile su supporto elettronico e cartaceo, identici per contenuto.

I materiali del programma educativo verranno forniti attraverso i seguenti supporti:

- Sito web
- CD Rom
- Formato cartaceo

Il programma educativo dovrà trasmettere i seguenti messaggi chiave:

- FABLYN aumenta il rischio di tromboembolismo venoso (VTE).
- Gli approcci raccomandati per ridurre il rischio di tromboembolismo venoso sulla base del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), inclusa la controindicazione di FABLYN in pazienti con episodi di VTE in atto o pregressi.
- FABLYN causa alterazioni morfologiche, in particolare atrofia cistica dell'endometrio, con conseguente aumento dello spessore medio dell'endometrio.
- Sulla base degli studi clinici, le alterazioni morfologiche causate da FABLYN sono benigne e non richiedono ulteriori indagini, salvo il verificarsi di sanguinamento vaginale.
- Riferimento alle linee guida internazionali accreditate relative alla sorveglianza uterina.

- Necessità di interrompere il trattamento con FABLYN e indagare quando si verifica un sanguinamento uterino inspiegato.

Il programma educativo includerà il testo completo del RCP.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio darà inoltre accesso al programma educativo ai medici patologi. Questo programma deve essere focalizzato sull'interpretazione della biopsia dell'endometrio delle donne trattate con FABLYN. Deve essere in linea con le linee guida internazionali accreditate e supportato da riviste mediche di elevato livello scientifico.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan - RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.4 del Piano di Gestione del Rischio (RMP) presentato nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato

- Quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER BLISTER (30 compresse rivestite con film)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FABLYN 500 microgrammi compresse rivestite con film

lasofoxifene

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene lasofoxifene tartrato, equivalente a 500 microgrammi di lasofoxifene.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Confezione dotata di chiusura di protezione.

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABLYN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER (7 compresse rivestite con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABLYN 500 microgrammi compresse rivestite con film

lasofoxifene

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene lasofoxifene tartrato, equivalente a 500 microgrammi di lasofoxifene.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Confezione dotata di chiusura di protezione.

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABLYN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER FLACONE (90 compresse rivestite con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABLYN 500 microgrammi compresse rivestite con film

lasofoxifene

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene lasofoxifene tartrato, equivalente a 500 microgrammi di lasofoxifene.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Confezione dotata di chiusura di protezione.

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABLYN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER (28 compresse rivestite con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABLYN 500 microgrammi compresse rivestite con film

lasofoxifene

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene lasofoxifene tartrato, equivalente a 500 microgrammi di lasofoxifene.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Confezione dotata di chiusura di protezione.

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABLYN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

FABLYN 500 microgrammi compresse rivestite con film

lasofoxifene

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

90 compresse rivestite con film.

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER - 7 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABLYN 500 microgrammi Compresse rivestite con film

lasofoxifene

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eberth

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

Lun

Mar

Mer

Gio

Ven

Sab

Dom

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER- 30 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABLYN 500 microgrammi Compresse rivestite con film

lasofoxifene

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eberth

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER – 28 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABLYN 500 microgrammi Compresse rivestite con film

lasofoxifene

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eberth

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

Lun

Mar

Mer

Gio

Ven

Sab

Dom

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

FABLYN 500 microgrammi compresse rivestite con film lasofoxifene

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è FABLYN e a che cosa serve
2. Prima di prendere FABLYN
3. Come prendere FABLYN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FABLYN
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È FABLYN E A CHE COSA SERVE

FABLYN viene utilizzato per trattare l'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa (osteoporosi post-menopausale) nelle quali è probabile una frattura delle ossa, in particolare della colonna vertebrale, di anca e polsi. Appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERM).

Nelle donne con osteoporosi post-menopausale, FABLYN riduce il rischio di fratture della colonna vertebrale (fratture delle vertebre) e di fratture non della colonna vertebrale (fratture non vertebrali), ma non delle fratture dell'anca.

2. PRIMA DI PRENDERE FABLYN

Non prenda FABLYN

- Se è allergico (ipersensibile) a lasofoxifene o ad uno qualsiasi degli eccipienti di FABLYN.
- Se ha o ha precedentemente avuto coaguli del sangue, per esempio nelle vene, polmoni o occhi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare o trombosi venosa retinica).
- Se ha un sanguinamento vaginale. Ciò deve essere analizzato dal medico **prima di iniziare il trattamento**.
- Se può ancora avere una gravidanza
- Se è in gravidanza o se sta allattando

Faccia particolare attenzione con FABLYN

- **Se è immobilizzata per un certo periodo di tempo**, come nel caso di un ricovero in ospedale o se è costretta a letto durante una convalescenza post-operatoria o per una malattia, perché queste situazioni possono aumentare il rischio che si formino coaguli nel sangue (trombosi venosa profonda, embolia polmonare o trombosi venosa retinica). **Il medico può raccomandarle di sospendere il trattamento almeno 3 settimane prima di queste situazioni.** Il trattamento con

FABLYN potrà riprendere non appena avrà recuperato la mobilità e previa consultazione del medico.

- Se sta assumendo FABLYN, quando è in viaggio su lunghe distanze deve camminare ed esercitare le gambe e i piedi ad intervalli regolari. Questo perché stare seduti nella stessa posizione a lungo può impedire la circolazione del sangue e aumentare il rischio che si formino coaguli nel sangue.

E' improbabile che FABLYN causi sanguinamento vaginale. Pertanto qualsiasi episodio di sanguinamento vaginale durante il trattamento con FABLYN è impreveduto. Tale evenienza deve essere indagata dal medico.

Di seguito sono elencate le ragioni per cui questo medicinale può non essere adatto a lei. **Consulti il medico prima di iniziare ad assumere FABLYN:**

- se ha o ha avuto un tumore al seno.
- se ha un'anomalia inspiegata al seno.
- se ha una grave malattia del fegato.
- se ha una grave malattia dei reni.

Assunzione di FABLYN con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Se sta effettuando una terapia sostitutiva a base di estrogeni (ERT) o una terapia ormonale sostitutiva (HRT), FABLYN può non essere adatto per lei.

Assunzione di FABLYN con cibi e bevande

FABLYN può essere assunto con o senza cibo o bevande.

Gravidanza e allattamento

FABLYN è di uso esclusivo nelle donne dopo la menopausa e non deve essere assunto dalle donne che possono ancora avere una gravidanza.

Non prenda FABLYN se è incinta o se sta allattando perché il medicinale potrebbe essere eliminato nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari

FABLYN non ha effetti noti sulla guida di veicoli o sull'uso di macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di FABLYN

FABLYN contiene lattosio. Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE FABLYN

Prenda sempre FABLYN seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose abituale è di una compressa al giorno.

Deglutisca la compressa intera. Può assumerla con o senza cibo.

Se preferisce, può assumere la compressa con l'acqua o con un'altra bevanda a scelta.

Il medico può consigliarle anche di assumere integratori a base di Calcio e Vitamina D quando è in trattamento con FABLYN se l'apporto giornaliero non è considerato sufficiente.

Se prende più FABLYN di quanto deve

Se prende più compresse di quelle prescritte, informi il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere FABLYN

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la compressa successiva e continui come prima.

Se interrompe il trattamento con FABLYN

Contatti il medico prima di interrompere il trattamento con FABLYN.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, FABLYN può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati verificatisi nel corso degli studi con FABLYN sono stati di entità lieve.

Questi effetti indesiderati possono verificarsi con frequenze diverse, definite come segue:

- Molto comune: interessa più di un paziente su 10
- Comune: interessa 1-10 pazienti su 100
- Non comune: interessa 1-10 pazienti su 1.000
- Raro: interessa 1-10 pazienti su 10.000
- Molto raro: interessa meno di un paziente su 10.000
- Non nota: la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

Effetti indesiderati molto comuni:

- Crampi muscolari

Effetti indesiderati comuni:

- Vampate di calore
- Stipsi
- Pressione nell'area addominale inferiore
- Perdite vaginali
- Sudorazione eccessiva

Effetti indesiderati non comuni:

- Infezione delle vie urinarie, bruciore all'urinazione, urgente necessità di urinare, incontinenza urinaria
- Dolore o pressione addominale, dolore alla schiena, al collo, alle articolazioni o al torace
- Stanchezza, sanguinamento anomalo o eccessivo generalmente dal naso
- Diabete (sintomi tipici sono sete eccessiva, urinazione frequente)

- Sensazione di bruciore, capogiri, intorpidimento, compromissione della memoria, compromissione o perdita parziale della capacità di movimento di un arto, mal di testa, sindrome delle gambe senza riposo (necessità urgente di muovere le gambe per frenare sensazioni spiacevoli o insolite)
- Battito alterato o irregolare del cuore, aumento della frequenza del cuore
- Gonfiore di mani, braccia, piedi o gambe, dolore agli arti
- Tosse, difficoltà della respirazione, naso chiuso, naso gocciolante
- Secchezza della bocca, flatulenza (quantità eccessiva di aria o gas nello stomaco o nell'intestino), mal di stomaco
- Secchezza degli occhi, perdita di capelli, eruzione cutanea, sudorazioni notturne, prurito, sensazione di calore, aumento di peso
- Indurimento del seno, dolore al seno, sanguinamento vaginale, prurito genitale

Effetti indesiderati rari:

- Infezione alle orecchie, agli occhi, infezione delle vie respiratorie o della pelle, diarrea, sangue nelle feci
- Cambiamenti dell'appetito
- Sogni anomali, cambiamenti dell'umore
- Capogiri, alterato senso del gusto, convulsioni, emicrania, debolezza delle braccia o delle gambe, sciatica (dolore nella parte posteriore della schiena, alle natiche e/o in varie parti delle gambe e dei piedi, che generalmente interessano un lato del corpo)
- Alterazione della vista, dolore agli occhi, prurito agli occhi, gonfiore delle palpebre, rossore agli occhi, dolore alle orecchie
- Lesioni delle labbra, alterate abitudini intestinali, difficoltà della deglutizione, ulcera alla bocca, bruciore gastrico, dolore alla bocca, dolore anale
- Ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi), alterazioni degli esami del sangue per la funzionalità epatica
- Secchezza della pelle, alterazione della struttura dei capelli, anomalie delle unghie, eruzione cutanea, inscurimento della pelle, alterazione della forma delle dita, lesioni della pelle
- Urinazione dolorosa, sangue nelle urine
- Secrezione dal seno, gonfiore del seno, dolore vaginale, vene varicose
- Riduzione delle pulsazioni alle estremità, formazione di lividi

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE FABLYN

Tenere FABLYN fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi FABLYN dopo la data di scadenza che è riportata sul blister o sull'etichetta del flacone o sul cartone dopo "SCAD." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene FABLYN

- Il principio attivo è lasofoxifene. Ogni compressa rivestita con film contiene lasofoxifene tartrato, equivalente a 500 microgrammi di lasofoxifene.

- Gli eccipienti sono lattosio anidro, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, magnesio stearato, giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110), ipromellosa, lattosio monoidrato, diossio di titanio (E171) e triacetina.

Descrizione dell'aspetto di FABLYN e contenuto della confezione

Le compresse di FABLYN sono rivestite con film, hanno forma triangolare, sono di color pesca ed hanno impresso "Pfizer" da un lato e "OPR 05" dall'altro.

Le compresse sono disponibili in blister in confezioni da 7, 28 o 30 compresse e in flaconi contenenti 90 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Germania.

Il produttore è Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Germania.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato