

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks lazofoksifeno tartrato kiekis, kuris atitinka 500 mikrogramų lazofoksifeno.

Pagalbinė medžiaga. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 71,34 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Trikampė persiko spalvos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra užrašas „Pfizer“, o kitoje „OPR 05“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Osteoporozės po menopauzės gydymas moterims, kurioms yra padidėjusi lūžių rizika. Nustatytas žymus stuburo ir ne stuburo, bet ir ne šlaunikaulio kaulų lūžių dažnio sumažėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu moteriai po menopauzės nusprendžiama taikyti gydymą FABLYN arba kitokiais vaistiniais preparatais, įskaitant estrogenus, reikia atsižvelgti į menopauzės simptomus, poveikį gimdos ir krūties audiniams, kardiovaskulinę riziką bei naudą (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusieji (moters po menopauzės):

Rekomenduojama dozė yra viena 500 mikrogramų tabletė per parą.

Tabletę galima išgerti bet kuriuo paros metu, neatsižvelgiant į maisto ar gėrimų vartojimą.

Reikia papildomai vartoti kalcio ir (arba) D vitamino papildų, jeigu jų per parą suvartojama nepakankamai. Moterims po menopauzės reikia suvartoti vidutiniškai 1500 mg kalcio per parą. Rekomenduojama vartoti 400-800 TV D vitamino dozę per parą.

Vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai:

Indikacijų vartoti FABLYN vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nėra, nes šiuo vaistiniu preparatu gydomas tik moters po menopauzės. Taigi saugumo ir veiksmingumo tyrimų neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Senyvos moterys (65 metų ir vyresnės):

Senyvos moterims dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos nepakankamumas:

Pacientėms, kurios serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Lazofoksifeno saugumo ir veiksmingumo tyrimų su pacientėmis, kurios serga kepenų funkcijos nepakankamumu ir kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys $> 1,5$ VNR, neatlikta. Taigi tokioms pacientėms FABLYN vartoti reikia atsargiai.

Inkstų funkcijos nepakankamumas:

Pacientėms, kurios serga lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu, dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Lazofoksifeno saugumo ir veiksmingumo tyrimų su pacientėmis, kurios serga sunkiu inkstų nepakankamumu, neatlikta. Taigi tokioms pacientėms FABLYN vartoti reikia atsargiai.

Dėl lėtinio ligos pobūdžio reikia taikyti ilgalaikį gydymą FABLYN (žr. 5.1 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai.

Esantys arba anksčiau pasireiškę venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir tinklainės venų trombozę.

Neišaiškintas kraujavimas iš gimdos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis: FABLYN skiriamas vartoti tik moterims po menopauzės. Galinčioms pastoti, nėščioms moterims ar žindyvėms FABLYN vartoti negalima (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Klinikinių tyrimų duomenimis, FABLYN gydytoms moterims, palyginti su placebo, nustatyta didesnė venų tromboembolijos rizika (giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos). Gali pasireikšti ir kitų venų tromboembolijos reiškiniai. Vartojant FABLYN, lengvesnių paviršinių venų tromboflebito reiškiniai diagnozuota irgi dažniau, palyginti su placebo. Pacientėms, kurioms dėl bet kurių priežasčių yra venų tromboembolijos reiškinų rizika, reikia nustatyti rizikos ir naudos santykį (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Imobilizacija nepriklausomai nuo gydymo didina venų tromboembolijos reiškinų riziką, taigi FABLYN vartojimą reikia nutraukti likus ne mažiau kaip 3 savaitėms iki imobilizacijos ir nevartoti imobilizacijos laikotarpiu (pvz., sveikimo po chirurginės operacijos laikotarpiu, ilgalaikio gulimo režimo). Gydymą atnaujinti galima tik tada, kai pacientė visiškai pasveiksta. Be to, moterims, kurios vartoja FABLYN, reikia rekomenduoti periodiškai judėti ilgalaikės kelionės metu.

Jeigu dėl neišaiškintų priežasčių pasireiškia kraujavimas iš makšties, reikia ištirti pacientės būklę. FABLYN gydytų ir placebo vartojusių pacienčių grupėse gimdos gleivinės išvešėjimo ir vėžio dažnis buvo panašus (žr. 5.1 skyrių).

Lazofoksifenas susijęs su gerybinių gimdos gleivinės auglių atsiradimu. Kai kurioms pacientėms šiek tiek padažnėjo kraujavimo iš makšties, ultragarsu diagnozuotų gimdos gleivinės cistinių pokyčių ir histologiniu tyrimu išaiškintų gerybinės cistinės atrofijos (gimdos gleivinės atrofijos rūšis) atveju. Tokie cistiniai pokyčiai lėmė maždaug 1,5 mm vidutinį gimdos gleivinės sustorėjimą. Dėl šių gerybinių pokyčių PEARL tyrimo metu didesnei daliai FABLYN vartojusių pacienčių atlikta diagnostinių gimdos procedūrų, palyginti su placebo vartojusiomis pacientėmis (žr. 5.1 skyrių). Vis dėlto atsižvelgiant į moterų po

menopauzės stebėjimo rekomendacijas, moterims, kurioms kraujavimas nepasireiškia, dėl šių gerybinių pokyčių atlikti papildomų tyrimų nereikia, nes diagnostinės gimdos procedūros rizika moterims, kurioms simptomų nepasireiškia, persveria bet kokią naudą. Gimdos gleivinės histologiją tiriantį patologą reikia perspėti, kad moteris vartojo lazofoksifeną, kad gerybinės cistinės atrofijos diagnozė būtų kuo tikslesnė.

FABLYN vartojimas kartu su sisteminio poveikio estrogenais ar hormonų terapija, netirtas, taigi FABLYN vartoti kartu su sisteminio poveikio estrogenais nerekomenduojama.

FABLYN vartojimas moterims, kurioms anksčiau buvo diagnozuotas krūties vėžys, netirtas. Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, kuriais gydomas anksti diagnozuotas ar išplitęs krūties vėžys, nėra. Dėl to osteoporozę gydyti FABLYN reikia tik užbaigus krūties vėžio gydymą, įskaitant pagalbinį gydymą.

Visus vartojant FABLYN atsiradusius neišaiškintus krūtų sutrikimus reikia ištirti. FABLYN nepanaikina krūties vėžio rizikos (žr. 5.1 skyrių).

Vartojant FABLYN, gali dažniau pasireikšti kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, šis vaistinis preparatas neveiksmingas, mažinant su estrogenų trūkumu susijusį kraujo priplūdimą į veidą ir kaklą. Kai kurioms pacientėms, kurioms simptomų nepasireiškia, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą gali pasireikšti pradėjus gydymą.

Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad pacientėms, kurioms anksčiau geriant estrogenų pasireiškė hipertrigliceridemija (> 5,6 mmol/l), lazofoksifeno vartojimas gali būti susijęs su žymiu trigliceridų koncentracijos serume padidėjimu. Vartojant lazofoksifeną, reikia stebėti pacienčių, kurioms anksčiau buvo šių sutrikimų, trigliceridų koncentraciją serume.

Daug lazofoksifeno prisijungia prie baltymų, vaistinis preparatas šalinamas iš organizmo metabolizmo būdu ir greičiausiai patenka į enterohepatinę kraujotaką (žr. 5.2 skyrių). FABLYN saugumo ir veiksmingumo tyrimų su pacientėmis, kurių kepenų funkcijos rodmenys > 1,5 VNR, neatlikta, taigi tokioms pacientėms FABLYN vartoti reikia atsargiai.

FABLYN saugumo ir veiksmingumo tyrimų su pacientėmis, kurios serga sunkiu inkstų nepakankamumu, neatlikta, taigi tokioms pacientėms FABLYN vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

FABLYN sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientėms, kurioms nustatyta retų paveldimų sutrikimų: galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atsižvelgiant į tai, kad kolestiminas (anijonų pakeičiamoji derva), flukonazolas (CYP2C9 inhibitorius), ketokonazolas (CYP3A4/5 inhibitorius) ir paroksetinas (CYP2D6 inhibitorius) kliniškai reikšmingo poveikio lazofoksifeno farmakokinetikai nedaro, tikimybė, kad kitos anijonų pakeičiamosios dervos ir kiti šių CYP izofermentų inhibitoriai sukels kliniškai reikšmingų FABLYN ekspozicijos pokyčių, yra maža ir dozės keisti nereikia.

Lazofoksifeno klirensas iš pacienčių, kurios ilgą laiką vartoja CYP3A4 ir UDP-gliukuronoziltransferazės sužadinančių vaistinių preparatų (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, barbitūratų, jonažolės preparatų), organizmo gali padidėti, dėl to gali sumažėti pusiausvyros apykaitos koncentracija ir vaistinio preparato veiksmingumas.

Ketokonazolas. Stiprus CYP3A4/5 inhibitorius ketokonazolas padidina lazofoksifeno sisteminę ekspoziciją 20 %. Manoma, kad tai yra kliniškai nereikšminga.

Paroksetinas. Stiprus CYP2D6 inhibitorius paroksetinas padidino lazofoksifeno sisteminę ekspoziciją 35 %. Manoma, kad tai yra kliniškai nereikšminga.

Protonų siurblio inhibitoriai. Duomenų apie kartu vartojamų protonų siurblio inhibitorių (PSI) įtaką lazofoksifenui nėra. Taigi šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu su lazofoksifenu reikia atsargiai.

Klinikinių tyrimų duomenimis, lazofoksifenas neveikia dekstrometorfano (CYP2D6 substrato) ir chlorzoksazono (CYP2E1 substrato) metabolizmo ar varfarino (CYP2C9 substrato), metilprednizolono (CYP3A4 substrato) ar digoksino (MDR 1 glikoproteino P substrato) farmakokinetikos. Taigi, kad FABLYN keistų vaistinių preparatų, kurie eliminuojami metabolizmo, veikiant šiems CYP izofermentams, būdu arba pernešami MDR 1 glikoproteino P, farmakokinetiką, nesitikima.

Varfarinas. Lazofoksifenas neveikia R- ir S- varfarino farmakokinetikos. Vidutinis tarptautinis normalizuotas santykis (angl., *Mean international normalized ratio [INR]*) AUC ir didžiausias INR rodmuo pavartojus vienkartinę varfarino dozę kartu su lazofoksifenu, buvo maždaug atitinkamai 8 % ir 16 % mažesni, nei vartojant vieną varfariną. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

FABLYN vartoja tik moterys po menopauzės. FABLYN negalima vartoti vaisingoms moterims (žr. 4.3 skyrių). Reikiamų duomenų apie lazofoksifeno vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymo laikotarpis

FABLYN vartoja tik moterys po menopauzės. FABLYN žindymo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Ar lazofoksifeno prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad lazofoksifeno prasiskverbia į pieną.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

FABLYN žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nedaro.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dvigubai aklu būdu atlikti dideli (dalyvavo 8556 pacientės) tarptautiniai klinikiniai lūžių III fazės atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamieji osteoporozės gydymo FABLYN saugumo tyrimai (PEARL tyrimas). Moterys po menopauzės buvo gydytos 60 mėnesių, 2852 atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti FABLYN ir 2852 atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti placebo.

Šio tyrimo duomenimis, gydymą dėl nepageidajamų reiškinių nutraukė 12,9 % FABLYN ir 12,3 % placebo vartojusių moterų.

Venų tromboembolijos (VTE) reiškiniai. Sunkiausia nepageidaujama reakcija, susijusi su FABLYN vartojimu, buvo VTE (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, tinklainės venų trombozė). Per 5 stebėjimo metus VTE pasireiškė 37 FABLYN vartojusioms moterims (1,3 % arba 2,9 per 1000 pacienčių metų), palyginti su 18 placebo vartojusių moterų (0,6 % arba 1,41 per 1000 pacienčių metų), santykinė rizika buvo 2,06 (95 % PI: 1,17; 3,61).

PEARL tyrimo duomenimis, vartojant lazofoksifeną, kaip ir vartojant kitokius selektyvius estrogenų receptorių modulatorius (SERM), šiek tiek sumažėjo (maždaug 4 %) trombocitų kiekis.

Dažnos nepageidaujamos reakcijos, kurios, manoma, buvo susijusios su gydymu FABLYN buvo raumenų spazmai, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą bei išskyros iš makšties. Raumenų spazmai pasireiškė maždaug vienai iš 9 pacienčių. Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą pasireiškė maždaug vienai iš 11 pacienčių ir dažniausiai pasireiškė per pirmus 6 gydymo mėnesius. Išskyrų iš makšties atsirado maždaug vienai iš 26 pacienčių.

Atlikti II fazės placebo kontroliuojamieji osteoporozės gydymo FABLYN saugumo tyrimai, kuriuose dalyvavo Japonijos, Korėjos ir Taivano moterys. Moterys po menopauzės buvo gydytos 12 mėnesių, 124 vartojo FABLYN ir 125 vartojo placebo. Šio tyrimo duomenimis, 3,2 % FABLYN ir 8,0 % placebo vartojusių moterų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios dviejų osteoporozės gydymo klinikinių tyrimų metu pasireiškė dažniau vartojant vaistinį preparatą nei vartojant placebo.

Dauguma tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos, gydymo nutraukti dažniausiai neprireikė.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažnos $\geq 1/10$), dažnos [nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$], nedažnos [nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$] ir retos [nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$] sutrikimai). Kiekvienoje organų sistemų klasių ir dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos ne mažėjančio sunkumo tvarka, bet pagal abėcėlę.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, kurios placebo kontroliuojamųjų osteoporozės gydymo klinikinių tyrimų metu dažniau pasireiškė FABLYN nei placebo vartojančioms moterims.

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Nedažni.</i>	Makšties infekcija, makšties kandidozė, šlapimo takų infekcija, vulvovaginitas.
<i>Reti.</i>	Akių paprastoji pūslelinė, bronchitas, celiulitas, cervicitas, divertikulitas, furunkulas, grybelių sukelta infekcija, infekcinis artritas, labirintitas, lytinių organų kandidozė, pielonefritas, piometra, pūlinėlinė.
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
<i>Nedažni.</i>	Fibroma, gimdos leiomioma.
<i>Reti.</i>	Daugybinė mieloma, gerybinė krūties neoplazija, gerybinis prieskydinių liaukų navikas, gimdos gleivinės neoplazija, hemangioma, krūties fibroma, leiomioma, lėtine limfocitinė leukemija, melanocitinis apgamas, moters lytinių organų neoplazija, neoplazija, piktybinė kepenų neoplazija.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Anemija, makrocitoze, trombocitopenija.
<i>Reti.</i>	Hipochromazija, megaloblastine anemija.
Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Reti.</i>	Sezonine alergija.
Endokrininiai sutrikimai	
<i>Reti.</i>	Hiperparatiroze.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Cukrinis diabetas.
<i>Reti.</i>	Anoreksija, apetito padidėjimas, apetito sumažėjimas, hipertrigliceridemija, hipoalbuminemija,

	hipofosfatemija, tetanija, II tipo cukrinis diabetas.
Psichikos sutrikimai	
<i>Reti.</i>	Ciklotiminis sutrikimas, nenormalūs sapnai.
Nervu sistemos sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Deginimo pojūtis, galvos skausmas, neramių kojų sindromas, smegenų infarktas.
<i>Reti.</i>	Alzheimerio tipo demencija, Amnezija, atminties sutrikimas, būklė prieš apalpstant, epilepsija, hidrocefalija, kraujagyslinis galvos skausmas, migrena, migrena su aura, motorinių neuronų liga, nervo suspaudimas, ortostatinis galvos svaigimas, parėzė, sėdmens nervo skausmai, skonio pojūčio susilpnėjimas, skonio pojūčio sutrikimas.
Akių sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Akių sausumas.
<i>Reti.</i>	Akies hiperemija, akies niežulys, akies voko edema, chorioretinopatija, geltonosios dėmės degeneracija, junginės hiperemija, junginės kraujosruvos, kraujavimas į akį, lęšiuko nebuvimas, nevienodi vyzdžiai, regėjimo aštrumo sumažėjimas, regėjimo sutrikimas, retinopatija, sausasis keratokonjunktyvitas, tinklainės atšoka, tinklainės kraujagyslių sutrikimas.
Ausu ir labirintu sutrikimai	
<i>Reti.</i>	Ausies diskomfortas, nuo padėties priklausomas galvos sukimasis, vidinės ausies sutrikimas.
Širdies sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Palpitacija, tachikardija.
<i>Reti.</i>	<i>Cor pulmonale</i> , kardiomegalija, sinoatrialine blokada, supraventrikulinės ekstrasistolės, širdies nepakankamumas, triburio vožtuvo nepakankamumas.
Kraujagyslių sutrikimai	
<i>Dažni.</i>	Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą.
<i>Nedažni.</i>	Flebitas, giliųjų venų trombozė paviršinių venų tromboflebitas, tromboflebitas, veido ir kaklo paraudimas, veninio kraujo sąstovis.
<i>Reti.</i>	Aortos aneurizma, arterijų okliuzinė liga, embolija, galūnių venų trombozė, hematoma, kapiliarų sutrikimas, kraujagyslių stenozė, kraujavimas, limfos sąstovis, protarpinis šlubumas, trombozė, venų trombozė.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Alerginis rinitas, kosulys, plaučių embolija.
<i>Reti.</i>	Lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plaučių granuloma, vazomotorinis rinitas.
Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Dažni.</i>	Vidurių užkietėjimas.
<i>Nedažni.</i>	Burnos džiuvinimas, dirglios žarnos sindromas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, gastritas, pilvo skausmas, skausmas pilvo apačioje, skausmas viršutinėje pilvo dalyje.
<i>Reti.</i>	Burnos išopėjimas, burnos skausmas, cheilozė, disfagija, duodenitas, dvylikapirštės žarnos opa, ezofagitas, išėinamosios angos įtrūkimas, išėinamosios angos spazmas, kirkšnies išvarža, lūpos uždegimas, opinis kolitas, pilvo įtempimas, skrandžio diskomfortas, skrandžio polipas, tiesiosios žarnos opa, tiesiosios žarnos polipas.
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Kepenų steatozė, tulžies pūslės akmenligė.
<i>Reti.</i>	Akmenys tulžies latake, cholecistitas, gelta, hepatitas, kepenų sutrikimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Dažni.</i>	Prakaitavimo sustipėjimas.
<i>Nedažni.</i>	Alopecija, niežulys, eritema (raudonė), prakaitavimas naktį.
<i>Reti.</i>	Angioneurozinė edema, dilgelinė, generalizuotas niežulys, makulopapulinis išbėrimas, nago lūžimas, nagų sutrikimas, nenormali plaukų sandara, niežtintysis išbėrimas, odos dirginimas,

	odos edema, odos hiperpigmentacija, odos pažeidimai, odos sausumas, padidėjusio jautrumo reakcija, rožiniai spuogai.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Labai dažni.</i>	Raumenų spazmai.
<i>Nedažni.</i>	Galūnių skausmas, kaklo skausmas, nugaros skausmas.
<i>Reti.</i>	Artropatija, bursitas, galūnių kontraktūra, kaulo išaugimas, klubo sutrikimas, kraujas sąnario ertmėje, periartritas, piršto uždegimas, plaštakos sukamojo raumens sindromas, raumens kontraktūra, raumenų trūkčiojimas, reumatoidinis artritas, sausgyslės makštis uždegimas, sąnario sąstingis, skeleto raumenų diskomfortas, stuburgalio skausmas, šonkaulio kremzlės uždegimas, žandikaulio skausmas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Nedažni.</i>	Dažnas šlapinimasis, skubus poreikis šlapintis, šlapimo nelaikymas, šlapinimasis naktį, šlaplės sutrikimas.
<i>Reti.</i>	Hiperkalciurija, kraujavimas iš šlaplės, nefrosklerozė, šlapimo pūslės akmenys, šlapimo pūslės hipertoniškumas, šlapimo pūslės polipas, šlapimo takų sutrikimas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
<i>Dažni.</i>	Gimdos gleivinės išvešėjimas * (ultragarsu diagnozuotas gimdos gleivinės sustorėjimas), gimdos gleivinės sutrikimas, gimdos polipas, išskyros iš makštis, makštis sutrikimas, šlapimo pūslės išvarža.
<i>Nedažni.</i>	Gimdos gleivinės išvešėjimas ** (tyrėjo duomenimis), gimdos iškritimas, gimdos kaklelio erozija, gimdos kaklelio displazija, gimdos kaklelio polipas, gimdos kaklelio sutrikimas, gimdos vandenė, išskyros iš lytinių organų, kraujavimas iš makštis, kraujavimas iš lytinių organų, kraujavimas po menopauzės, krūties skausmas, krūties sukietėjimas, krūties sutrikimas moterims, makštis iškritimas, makštis išvarža, metroragija, tiesiosios žarnos išvarža, vulvos ir makštis niežulys.
<i>Reti.</i>	Adenomiozė, gimdos kaklelio plokščiojo epitelio metaplazija, gimdos padidėjimas, gimdos priedų cista, gimdos priedu sustorėjimas, išskyros iš krūties, kiaušintakio cista, klitorio padidėjimas, kraujavimas iš gimdos, kraujo priplūdimas į makštis sienelę, krūčių fibrozė, krūčių padidėjimas, lytinių organų niežulys, makštis erozija, makštis skausmas, makštis uždegimas, spenelių skausmas, spenelių sutrikimas, tarpvietės įplyšimas, vulvos sutrikimas, vulvos venų varikozė.
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos	
<i>Reti.</i>	Venų apsigimimai.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Dažni.</i>	Netikėtas atsakas į gydymą.
<i>Nedažni.</i>	Karščio jautrumas, krūtinės skausmas, nuovargis, periferinė edema.
<i>Reti.</i>	Apsvaigimo pojūtis, edema, hipertermija, krūtinės diskomfortas, padidėjimas, polipas, uždegimas.
Tyrimai	
<i>Dažni</i>	Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas.
<i>Nedažni.</i>	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas, nenormalus tepinėlis iš makštis, svorio padidėjimas, transaminazių padaugėjimas.
<i>Reti.</i>	Albuminų koncentracijos kraujyje sumažėjimas, didelio tankio lipoproteinų koncentracijos sumažėjimas, gama-glutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas, kaulų tankio sumažėjimas, kojos pulso sumažėjimas, kraujas šlapime, mažo tankio lipoproteinų koncentracijos padidėjimas, nenormalūs kiaušidžių ultragarsinio tyrimo duomenys, nenormali kreatinino koncentracija kraujyje, nenormalūs krūtinės rentgenogramos duomenys, nenormalūs T dantelis elektrokardiogramoje, nenormalūs ultragarsinio tyrimo duomenys, 5' nukleotidazės aktyvumo

	padidėjimas, teigiamas B hepatito paviršinis antigenas, trigliceridų koncentracijos kraujyje padidėjimas, trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
<i>Reti.</i>	Danties lūžis, galūnių trauma, krūtinės slankstelių lūžis, lytinių organų trauma, minkštųjų audinių trauma, odos nudrėskimas, skeleto trauma, stuburo lūžis.

*Gimdos gleivinės išvešėjimas pagal MedDRA yra ultragarsu diagnozuojamas gimdos gleivinės sustorėjimas.

** Tyrėjo duomenimis, gimdos gleivinės išvešėjimo atvejai buvo dažnesni nei patvirtinta histopatologiniu tyrimu.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie FABLYN perdozavimą negauta.

Moterims po menopauzės, kurios vartoja vienkartinę 100 mg (200 kartų didesnė už rekomenduojamą vienkartinę dozę) arba ne ilgiau kaip vienerius metus vartoja kartotines 10 mg (20 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę) lazofoksifeno paros dozes nuo dozės priklausomų sunkių nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė.

Specifinio priešnuodžio FABLYN nėra. Perdozavus vaistinio preparato, reikia taikyti bendrąsias palaikomojo priemonės, atsižvelgiant į pacientui pasireiškusius požymius ir simptomus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai (SERM), ATC kodas – {not yet assigned}

Moterų po menopauzės arba kiaušidžių pašalinimo operacijos organizme sumažėja estrogenų kiekis, dėl to pasireiškia kaulų retėjimas, nes dėl sustiprėjusios kaulų apykaitos kaulo irimas persveria kaulo formavimąsi. Apykaitos sustiprėjimas lemia kaulo irimą, nes kompensacinio kaulo formavimosi nepakanka sustiprėjusiai rezorbcijai atverti. Kai kurių moterų organizme dėl šių pokyčių ilgai mažėja kaulų masė, pasireiškia osteoporozė ir padidėja lūžių, ypač stuburo, šlaunikaulio ir riešo, rizika. Stuburo lūžis yra dažniausiai dėl osteoporozės pasireiškiantis lūžis moterims po menopauzės.

Lazofoksifenas yra SERM, pasižymintis plačiu biologiniu poveikiu, kuris daugiausiai susijęs su prisijungimu prie estrogenų receptorių. Veikliajai medžiagai prisijungus prie receptorių, aktyvinami vieni ir slopinami kiti su estrogenais susiję procesai. Lazofoksifenas sukelia specifinį poveikį estrogenams jautrių audinių audiniams bei ląstelėms.

Klinikiniai duomenys rodo, kad FABLYN sukelia estrogenų agonistams būdingą poveikį kaulams ir antagonistams būdingą poveikį krūtims. FABLYN poveikis kaulams pasireiškia kaulų apykaitos žymekliu sumažėjimu serume ir šlapime, kaulų mineralinio tankio (KMT) padidėjimu ir lūžių dažnio sumažėjimu.

Poveikis skeletui:

Kaulų apykaita

Osteoporozės gydymo tyrimų duomenimis, gydymas FABLYN sukėlė pastovų statistiškai reikšmingą kaulų rezorbcijos slopinimą bei kaulo formavimąsi, tai rodo kaulų apykaitos žymeklių (pvz., C-telopeptido ir kaulo formavimosi žymeklių: osteokalcino, 1 tirpo N-terminalinio propeptido prokolageno, kaulams specifinės šarminės fosfatazės) serume ir šlapime pokyčiai. Kaulų apykaitos žymeklių slopinimas pasireiškė po 3 mėnesių ir išliko per visą 36 mėnesių stebėjimo laikotarpį PEARL tyrimo subtyrimo metu.

Didelio tarptautinio lūžių (PEARL) tyrimo 5-metų duomenys

FABLYN įtaka lūžių dažniui (2 lentelė) buvo tiriama 5 metus. KMT ir kaulų biologiniai žymekliai moterims po menopauzės, kurios serga osteoporozė, buvo tirti 3 metus PEARL tyrimo metu. Tyrimo dalyvavo 8556 moterys po menopauzės, kurios serga osteoporozė, kuri diagnozuota nustačius mažą KMT (stuburo arba šlaunikaulio KMT standartinis nuokrypis bent 2,5 mažesnis nei vidutinis sveikų jaunų moterų rodmuo). Šiame tyrimo dalyvavo moterys, kurių amžiaus vidurkis buvo 67 metai (nuo 59 iki 80) ir praėję vidutiniškai 20 metų po menopauzės. Visos tiriamosios moterys vartojo kalcį (po 1000 mg per parą) ir D vitaminą (po 400-800 TV per parą).

2 lentelė. Lūžių dažnis moterims po menopauzės per 5 metus

	FABLYN	Placebas	Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI), palyginti su placebo
Rentgenologiniu tyrimu naujai diagnozuotas stuburo lūžis Pacienčių, kurioms diagnozuotas naujas lūžis, dalis procentais	n=2748 5.6%	n=2744 9.3%	41% ^a (28%, 52%)
Rentgenologiniu tyrimu naujai diagnozuotas pacientėms, kurioms prieš tyrimą buvo ≥1 lūžis Pacienčių, kurioms diagnozuotas naujas lūžis, dalis procentais	n=778 8.7%	n=774 14.2%	42% ^b (21%, 57%)
Rentgenologiniu tyrimu naujai diagnozuotas pacientėms, kurioms prieš tyrimą lūžių diagnozuota nebuvo Pacienčių, kurioms diagnozuotas naujas lūžis, dalis procentais	n=1970 4.4%	n=1970 7.4%	41% ^c (23%, 55%)
Ne stuburo lūžis Pacienčių, kurioms diagnozuotas ne stuburo lūžis, dalis procentais	n=2852 8.1%	n=2852 10.4%	24% ^d (9%, 36%)
Visi klinikiniai lūžio atvejai Pacienčių, kurioms diagnozuotas klinikinis lūžis, dalis	n=2852 9.3%	n=2852 12.1%	25% ^e (12%, 36%)
Trumpinimai: n = pacienčių skaičius; PI = pasikliautinis intervalas ^a p < 0,0001; ^b p = 0,0004; ^c p = 0,0002; ^d p = 0,0020; ^e p = 0,0004			

-Rentgenologiniu tyrimu diagnozuotas stuburo slankstelių lūžis

FABLYN reikšmingai retino rentgenologiniu tyrimu diagnozuotus naujus stuburo slankstelių lūžius (išskyrus ankstesnio lūžio pasunkėjimą) nuo 9,3 % vartojant placebo iki 5,6 % vartojant FABLYN (santykinės rizikos sumažėjimas = 41 %, p < 0,0001). Šis sumažėjimas pasireiškė per pirmus metus ir išliko per penkerius metus.

Moterims, kurioms prieš pradėdam tyrimą buvo diagnozuotas stuburo slankstelių lūžis, FABLYN reikšmingai retino rentgenologiniu tyrimu diagnozuotus naujus stuburo slankstelių lūžius nuo 14,2 % vartojant placebo iki 8,7 % vartojant FABLYN (santykinės rizikos sumažėjimas = 42 %, p = 0,0004).

Moterims, kurioms prieš pradėdant tyrimą jokių stuburo slankstelių lūžių diagnozuota nebuvo, rentgenologiniu tyrimu naujų stuburo slankstelių lūžių diagnozuota reikšmingai rečiau (sumažėjo nuo 7,4 % vartojant placebą iki 4,4 % vartojant FABLYN, santykinės rizikos sumažėjimas = 41 %, $p = 0,0002$).

Gydymo FABLYN grupės moterims, palyginti su placebo grupe, per penkerius gydymo metus daug rečiau rentgenologiniu tyrimu diagnozuota daugybinių stuburo slankstelių lūžių ($p < 0,0001$).

FABLYN gydytoms moterims, palyginti su vartojusiomis placebo, daug rečiau pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkus stuburo slankstelių lūžis (pagal Genant skalę) (5,2 % placebo vartojusių moterų, palyginti su 3,3 % FABLYN vartojusių moterų; $p = 0,0006$).

-Ne stuburo slankstelių lūžis

FABLYN reikšmingai retino rentgenologiniu tyrimu diagnozuotus naujus stuburo slankstelių lūžius nuo 10,4 % vartojant placebo iki 8,1 % vartojant FABLYN (santykinės rizikos sumažėjimas = 24 %, $p = 0,0020$). Šis sumažėjimas pasireiškė per pirmus metus ir išliko per penkerius metus. Ne stuburo lūžių dažnio sumažėjimas pasireiškė ir moterims po menopauzės, kurios sirgo sunkia osteoporozė (prieš pradėdant tyrimą nustatytas juosmens slankstelio KMT T-balas $\leq -2,5$ + diagnozuotas lūžis arba KMT T-balas ≤ -3) ($p = 0,0183$).

-Visi klinikiniai lūžiai

FABLYN reikšmingai retino visus klinikinius lūžius nuo 12,1 % vartojant placebo iki 9,3 % vartojant FABLYN (santykinės rizikos sumažėjimas = 25 %, $p = 0,0004$). Šis sumažėjimas pasireiškė per pirmus metus ir išliko per penkerius metus.

-Kaulų mineralinis tankis

Trejus metus trukusio PEARL tyrimo ($n = 760$) subtyrimo duomenimis, vartojant FABLYN, trečiais metais nustatytas reikšmingas (palyginti su placebo) juosmens slankstelių (3,3 %), viso šlaunikaulio (3,0 %), šlaunikaulio kaklelio (3,3 %), didžiojo gūbrio (3,6 %), tarpgūbrinės srities (2,6 %), Ward trikampio (5,9 %) ir dilbio (1,8 %) KMT padidėjimas. Be to, FABLYN, palyginti su to placebo, trečiais metais reikšmingai padidino viso organizmo kaulų mineralinį tankį (KMT). Nuo trečio mėnesio stebėtas reikšmingas juosmens slankstelių ir viso šlaunikaulio KMT padidėjimas.

Buvo analizuojami duomenys tų asmenų, kurie kreipėsi į savo gydytoją, kad būtų paskirtas gydymas kitokiais vaistinais preparatais nuo osteoporozės, jeigu nustatyta kuri nors iš šių aplinkybių: a) ≥ 7 % juosmens slankstelių KMT sumažėjimas arba ≥ 10 % šlaunikaulio kaklelio KMT sumažėjimas 12-tą mėnesį; b) ≥ 11 % juosmens slankstelių KMT sumažėjimas arba ≥ 14 % šlaunikaulio kaklelio KMT sumažėjimas 24-tą mėnesį; c) 24-tą mėnesį rentgenologiniu tyrimu diagnozuota ≥ 2 stuburo lūžių, įvykusių tyrimo metu. Tokių pranešimų gauta daug rečiau FABLYN (0,9 %), nei placebo grupėje (3,3 %).

Vienerius metus trukusio tyrimo, kuriame dalyvavo asmenys iš Azijos, duomenys

FABLYN poveikis moterų po menopauzės iš Japonijos, Korėjos ir Taivano, kurios sirgo osteoporozė, KMT buvo tirtas vienerius metus trukusio atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų dvigubai aklų būdu atliktų osteoporozės gydymo tyrimų metu. Tyrime dalyvavo 497 moterys, kurios serga osteoporozė, kuri diagnozuota nustačius mažą stuburo KMT (T-balas $\leq 2,5$). Šiame tyrime dalyvavusių moterų amžiaus vidurkis buvo 63 metai (nuo 44 iki 79) ir buvo praėję vidutiniškai 13 metų po menopauzės. Visos tyrime dalyvavusios moterys vartojo kalcį (600-1200 mg per parą) ir D vitaminą (400-800 TV per parą).

Šio tyrimo duomenimis, FABLYN reikšmingai padidino stuburo ir šlaunikaulio (viso šlaunikaulio ir visų šlaunikaulio dalių) KMT 2-4 %. Be to, sumažėjo kaulų apykaitos žymeklių rodmenys.

Kaulų histomorfometrija

Per du lazofoksifeno vartojimo metus susiformavusio kaulo kokybė yra normali. Kaulo kokybė įvertinta atlikus biopsiją KMT tyrime dalyvavusioms 71 moteriai po menopauzės po 2 gydymo metų. Osteomaliacijos, kaulų čiulpų fibrozės, toksinio poveikio laštelėms, kaulų audinio ar kitokių sutrikimų, turinčių įtakos kaulų kokybei, požymių po gydymo lazofoksifenu nebuvo.

Poveikis gimdos gleivinei

Šie duomenys apie FABLYN poveikį gimdos gleivinei gauti per penkerius vaistinio preparato vartojimo metus PEARL tyrimo metu.

Gimdos gleivinės vėžio ir gimdos gleivinės išvesėjimo dažnio skirtumų FABLYN ar placebo vartojusioms moterims nenustatyta.

Lazofoksifenas gali būti susijęs su gerybiniais gimdos gleivinės pokyčiais: ultragarsu diagnozuotais gimdos gleivinės cistiniais pokyčiais ir histologiniu tyrimu nustatyta gerybine cistine atrofija (gimdos gleivinės atrofijos rūšis), pasireiškiančia vidutiniu maždaug 1,5 mm gimdos gleivinės sustorėjimu. Atsižvelgiant į moterų po menopauzės stebėjimo rekomendacijas, moterims, kurioms kraujavimas iš makšties nepasireiškia, dėl šių gerybinių pokyčių atlikti papildomų tyrimų nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Gimdos gleivinės cistinių pokyčių ir gimdos gleivinės sustorėjimo dažnis buvo analizuojamas pogrupyje tiriamųjų (298 pacientės), kurioms trejus metus kasmet buvo atliekamas transvaginalinis ultragarsinis (TVU) tyrimas. Placebą vartojusioms moterims per trejus metus diagnozuotų cistinių pokyčių dažnis buvo 1,9%, o FABLYN vartojusioms moterims 20,4 %. Visais atvejais histologiniu tyrimu nustatyti gerybiniai pokyčiai. Nustatyta, kad placebo vartojusių moterų gimdos gleivinės storis sumažėjo vidutiniškai 0,7 mm, palyginti su buvusiu prieš tyrimą, o FABLYN vartojusių moterų padidėjo vidutiniškai 1,4 mm. Padidėjimas pasireiškė 12-tą mėnesį ir per trejus metus reikšmingai nepadidėjo. Kai kuriais atvejais gydymo metu šie pokyčiai išnyko savaime.

Histologiniu tyrimu gerybinių gimdos gleivinės polipų diagnozuota 34 iš 2302 (1,5 %) FABLYN, palyginti su 18 iš 2309 (0,8 %) placebo vartojusių moterų, kurios prieš pradedant tyrimą sirgo gimdos ligomis. Tiriamųjų, kurioms trečiaisiais metais atlikus TVU numatyta atlikti histologinį gimdos gleivinės tyrimą (1080 pacienčių), pogrupyje histologiniu tyrimu gerybinių gimdos gleivinės polipų diagnozuota 10 iš 366 (5,5 %) FABLYN ir 12 iš 360 (3,3 %) placebo vartojusių moterų.

Bendras kraujavimo iš makšties dažnis buvo mažas (visose gydymo grupėse $\leq 2,6\%$). Kraujavimas iš makšties pasireiškė 74 (2,6 %) FABLYN, palyginti su 37 (1,3 %) vartojusių moterų. Asmenų, nutraukusių gydymą dėl kraujavimo iš makšties dalis buvo maža [FABLYN: 4 (0,1 %), placebo: 0].

Gydymo FABLYN grupėje atliktų histerektomijų dažnis (27 iš 2302 pacienčių, 1,2 %) buvo panašus kaip ir placebo grupėje (24 iš 2309 pacienčių, 1,0 %). Norint įvertinti FABLYN įtaką diagnostinėms gimdos procedūroms (pvz., histeroskopijai, ultragarsinei histerografijai panaudojant fiziologinį tirpalą, gimdos gleivinės biopsijai, polipektomijai, gimdos kaklelio dilatacijai ir kiuretažui), buvo analizuojami duomenys moterų, kurioms nebuvo atliekami planiniai TVU tyrimai (4055 pacientės). Didesnei daliai FABLYN vartojusių pacienčių (7,0 %) atlikta diagnostinių procedūrų, palyginti su vartojusiomis placebo (2,7 %). Didesnei daliai FABLYN vartojusių pacienčių atlikta diagnostinių gimdos procedūrų dėl kraujavimo iš makšties (pagal protokolą) ir simptomų nesukeliančių gimdos gleivinės pokyčių (pvz., gimdos gleivinės polipo įtarimo, gimdos gleivinės sustorėjimo).

Poveikis krūtims

Per penkerius PEARL tyrimo (kuriame dalyvavo 8556 pacientės) metus, vartojant FABLYN, palyginti su placebo, invazinio krūties vėžio rizika sumažėjo 85 % (placebo 20 atvejų [0,7 %], FABLYN 3 atvejai [0,1 %], SR 0,15 [PI 0,04, 0,50]), bet kurio krūties vėžio rizika sumažėjo 79 % (placebo 24 atvejai [0,9 %], FABLYN 5 atvejai [0,2 %], SR 0,21 [PI 0,08, 0,55]), invazinio krūties vėžio su teigiamais estrogenų receptoriais (ER) rizika sumažėjo 83 % (placebo 18 atvejų [0,7 %], FABLYN 3 atvejai [0,1 %], SR 0,17 [PI 0,05, 0,57]) ir krūties vėžio su teigiamais estrogenų receptoriais (ER) rizika sumažėjo 81 % (placebo 21 atvejais [0,8 %], FABLYN 4 atvejai [0,1 %], SR 0,19 [PI 0,07, 0,56]). FABLYN neturėjo įtakos krūties vėžio su ER neigiamais receptoriais ar invazinio vėžio su ER neigiamais receptoriais rizikai. Šie duomenys patvirtina išvadą, kad lazofoksifenui nebūdingas estrogenų agonistų poveikis krūties audiniui.

Poveikis lipidų metabolizmui ir kardiovaskulinei rizikai

FABLYN poveikis lipidams įvertintas 3 metus trukusio PEARL tyrimo subtyrimo metu. Subtyrime dalyvavo 1014 moterų po menopauzės. FABLYN, palyginti su placebo, reikšmingai mažino bendrąjį cholesterolį, MTL cholesterolį, su MTL susijusį apolipoproteiną B-100 ir didelio jautrumo C reaktyvų baltymą (vidutiniai pokyčiai buvo atitinkamai -10,4 %, -15,8 %, -11,8 %, -12,5 %). Reikšmingų DTL cholesterolio ar LDL cholesterolio pokyčių, palyginti su placebo, nenustatyta. Nustatytas statistiškai reikšmingas apolipoproteino A-1, kuris susijęs su DTL cholesteroliu, ir trigliceridų serume padaugėjimas (vidutinis pokytis, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 6,1 % ir 4,9 %).

Penktais metais bendrojoje tiriamųjų populiacijoje (N=8556) didžiųjų vainikinės kraujotakos sutrikimų dažnis, įskaitant koronarinę mirtį, nemirtiną miokardo infarktą, naujai diagnozuotą išeminę širdies ligą, gydymą ligoninėje dėl nestabilios anginos ir revaskuliarizacijos procedūrą, buvo reikšmingai mažesnis. FABLYN vartojusioms pacientėms pasireiškė 0,51 reiškinio/100 pacientės metų, palyginti su 0,75 reiškinio/100 pacientės metų placebo vartojusioms pacientėms (SR 0,68, 95 % PI 0,50, 0,93, p = 0,016). To paties tyrimo penktais metais insulto, įskaitant hemoraginį, išeminį, embolinį, kitaip neapibūdinamo tipo insultus ir praeinantį smegenų išemijos priepuolį, rizika FABLYN vartojusioms pacientėms nepadidėjo. Placebo grupėje pasireiškė 0,48 reiškinio/100 pacientės metų, o FABLYN vartojusioms pacientėms 0,36 reiškinio/100 pacientės metų (SR = 0,75, 95 % PI 0,51, 1,10 p = 0,140).

Poveikis vulvos ir makšties atrofijai (VVA)

VVA gydymo FABLYN veiksmingumas buvo tirtas dviejų 12 savaičių trukusių III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo moterys po menopauzės, kurioms pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkių VVA požymių ir simptomų, neatsižvelgiant į osteoporozės būklę (dalyvavo 889 pacientės), metu. Abiejų tyrimų duomenimis, prieš tyrimą labiausiai varginę VVA simptomai palengvėjo, sumažėjo makšties pH, sumažėjo makšties parabazalinių ląstelių dalis subrendimo indekse (SI) ir padidėjo makšties paviršinių ląstelių dalis SI. Panašūs pH ir SI duomenys gauti ir PEARL tyrimo metu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atlikti įprastiniai farmakologiniai lazofoksifeno savybių tyrimai, kuriuose dalyvavo 758 asmenys. Buvo atlikta 2000 moterų po menopauzės, įskaitant pacienčių iš atrinktų osteoporozės klinikinių tyrimų, farmakokinetikos duomenų analizė.

Absorbcija

Lazofoksifenas lėtai absorbuojamas iš virškinimo trakto, didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda vidutiniškai maždaug per 6 valandas po dozės išgėrimo. Valgant daug riebaus maisto, per burną pavartoto lazofoksifeno biologinis prieinamumas nepakinta. FABLYN galima vartoti bet kuriuo paros laiku, neatsižvelgiant į valgymą arba gerimų vartojimą.

Pasiskirstymas

Tiriamas lazofoksifeno pasiskirstymo tūris (V/F) moterų po menopauzės organizme yra maždaug 1350 l.

Daug lazofoksifeno prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (> 99 %). Lazofoksifenas prisijungia prie albuminų ir alfa 1 rūgšties glikoproteinų. Vis dėlto tai neturi įtakos nei varfarino, nei propranololio prisijungimui.

Metabolizmas

Lazofoksifeno metabolizmas ir pasiskirstymas žmogaus organizme buvo ištirtas, vartojant per burną žymėtąjį ¹⁴C lazofoksifeną. Didelė dalis lazofoksifeno žmogaus organizme ekstensyviai metabolizuojama. Nustatyti penki lazofoksifeno metabolizmo būdai: tiesioginė gliukuronizacija, tiesioginė sulfatizacija, feniltetralino radikalo hidroksilinimas (ir vėliau vykstantis konjugacinis tarpinio katecholio metabolizmas metilinio ir gliukuronizacijos būdu), pirolidino žiedo oksidacija ir fenilo hidroksilinimas. Plazmoje nustatyti trys lazofoksifeno metabolitai: tiesioginis konjuguotas gliukuronidas, hidroksilintas gliukuronido metabolitas ir metilintas katecholis.

Svarbiausių cirkuliuojančių lazofoksifeno metabolitų gebėjimas prisijungti prie alfa ir beta estrogenų receptorių yra atitinkamai ne mažiau kaip 31 ir 18 kartų silpnesnis nei lazofoksifeno. Tai rodo, kad šie metabolitai greičiausiai neturi įtakos lazofoksifeno farmakologiniam aktyvumui. Lazofoksifeno oksidacija, veikiant įvairiems citochromo P450 izofermentams, įskaitant CYP 2D6 ir CYP 3A4/5, ir konjugacija yra du svarbiausi lazofoksifeno eliminacijos iš sisteminės kraujotakos būdai. Išgerto vaistinio preparato tariamasis klirensas (CL/F) iš moterų po menopauzės organizmo yra maždaug 6,6 l/val.

Eliminacija

Lazofoksifeno pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 6 paras. Daugiausia lazofoksifeno ir jo metabolitų šalinama su išmatomis, mažesnė dalis su veikliąja medžiaga susijusių medžiagų šalinama su šlapimu. Per burną pavartojus žymėtojo ¹⁴C lazofoksifeno tirpalo, maždaug 72 % radioaktyvios dozės pasišalino per 24 paras (maždaug 66 % su išmatomis ir 6 % su šlapimu). Mažiau kaip 2 % pavartotos dozės pasišalino su šlapimu nepakitusio lazofoksifeno pavidalu.

Tiesinė / netiesinė kinetika

Lazofoksifenui būdinga linijinė farmakokinetika, vartojant vaistinį preparatą plačiose vienkartinė (iki 100 mg) ir kartotinių (iki 20 mg vieną kartą per parą) dozių ribose. Lazofoksifeno pusiausvyros apykaitos farmakokinetika atitinka numatytąją pagal vienkartinės dozės farmakokinetiką.

Lazofoksifeno pusinės eliminacijos periodas pusiausvyros apykaitos sąlygomis (susidarius pusiausvyrinei koncentracijai) moterų po menopauzės organizme trunka maždaug 6 paras, dėl to vartojant vaistinį preparatą kas 24 valandas, koncentracija kinta nežymiai.

Vaikai ir paaugliai

Lazofoksifeno farmakokinetikos tyrimų su vaikais ir paaugliais neatlikta.

Senyvi pacientai

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kliniškai reikšmingų lazofoksifeno farmakokinetikos skirtumų 40-80 metų žmonių organizme nenustatyta. Senyvos pacientėms FABLYN dozės keisti nereikia.

Rasė

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, pastebimų lazofoksifeno farmakokinetikos skirtumų skirtingų rasių žmonių grupėse nenustatyta. Buvo analizuojami 2049 moterų po menopauzės (85,5 % baltųjų, 8,6 % ispanių, 3,4 % azijiečių ir 1,9 % afroamerikiečių duomenys. I fazės tyrimo, kuriame dalyvavo japonės ir baltosios moterys, duomenys atitiko populiacijos farmakokinetikos analizės duomenis ir pastebimų lazofoksifeno farmakokinetikos skirtumų šių dviejų populiacijų pacienčių organizme neparodė.

Lytis

FABLYN gydomos tik moterys po menopauzės, taigi lyties įtaka lazofoksifeno farmakokinetikai netirta.

Pacientės, kurios serga kepenų funkcijos sutrikimu

Atlikti 0,25 mg lazofoksifeno dozės tyrimai su sveikais asmenimis ir asmenimis, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Lazofoksifeno ekspozicija sveikų asmenų organizme buvo maždaug tokia pati, kaip ir asmenų, kurie serga lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (A klasės pagal Child-Pugh), ir vidutiniškai padidėjo (38 %) asmenų, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal Child-Pugh) organizme, palyginti su sveikų asmenų. Manoma, kad šie skirtumai yra kliniškai nereikšmingi. FABLYN dozės keisti pacientėms, kurios serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu, nebūtina. Asmenys, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, netirti (žr. 4.4 skyrių).

Pacientės, kurios serga inkstų funkcijos sutrikimu

Mažiau kaip 2 % lazofoksifeno šalinama su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu, dėl to tyrimų su asmenimis, kurie serga inkstų nepakankamumu, neatlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kliniškai reikšmingų lazofoksifeno farmakokinetikos skirtumų moterų po menopauzės, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 32 ml/min. ir kurių kreatinino klirensas normalus, organizme nenustatyta. Pacientėms, kurios serga lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu, FABLYN dozės keisti nebūtina (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lazofoksifenas genotoksinio poveikio neparodė nei viename iš atliktų tyrimų. Per du kancerogeninio poveikio tyrimo metus su žiurkėmis (≥ 1 mg/kg per parą, 7 kartus didesnė sisteminė ekspozicija nei AUC žmogaus, pavartojusio 0,5 mg per parą, plazmoje) padažnėjo inkstų kanalėlių adenomų ir vėžio atvejų patinams ir granuliozinių ląstelių navikų atvejų patelėms. Per 2 metus atitinkamų tyrimų su pelėmis (≥ 2 mg/kg per parą, mažesnė sisteminė ekspozicija nei AUC žmogaus, pavartojusio 0,5 mg per parą, plazmoje) padažnėjo antinksčių žievės adenomų ir vėžio, sėklidžių intersticinių ląstelių navikų, gerybinių ir piktybinių kraujodžių navikų bei gerybinių gimdos liaukinių polipų atvejų. Manoma, kad visų šių navikų atsiradimas yra susijęs su specifiniais hormonų poveikio graužikams būdais, o jų reikšmė žmogui nežinoma. Remiantis trejų ir penkerių metų klinikinių tyrimų su žmonėmis duomenimis, vėžio atvejai gydantis lazofoksifenu nebuvo dažnesni nei vartojant placebą.

Lazofoksifenas teratogeninio poveikio žiurkėms, kurioms buvo duodamos iki 10 mg/kg kūno svorio dozės (AUC maždaug 53 kartus didesnis nei žmogaus organizme), ar triušiams, kuriems buvo duodamos iki 3 mg/kg kūno svorio dozės (mažesnė už sisteminę ekspoziciją žmogaus organizme), nesukėlė. Padažnėjo žiurkių, kurioms veisimosi laikotarpiu buvo duodamos 100 mg/kg kūno svorio dozės (AUC maždaug 400 kartų didesnis nei žmogaus organizme) vaisiaus išeinamosios angos užakimo, uodegos hipoplazijos, edemos ir galūnių sulinkimo atvejų, kurie buvo susiję su embriono ir vaisiaus žuvimo bei vystymosi nepakankamumu padažnėjimu. Su žiurkėmis atliktų lazofoksifeno poveikio vaisingumui tyrimų duomenimis, vartojant ≥ 10 mg/kg dozę per parą (AUC maždaug 42 kartus didesnis nei žmogaus

organizme), pasireiškė poveikis patinų reprodukcinei elgsenai, kuris pasireiškė kergimosi indekso, implantacijos vietų ir vados sumažėjimu. Dėl visumo sumažėjimo ir persileidimų prieš ir po implantacijos padažnėjimo sumažėjo patelių, kurios buvo gydytos $\geq 0,01$ mg/kg vaistinio preparato doze per parą (mažesnė už sisteminę ekspoziciją žmogaus organizme), vados dydis ir pailgėjo gestacinis laikotarpis. Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vartojant $\geq 0,01$ mg/kg lazofoksifeno dozę per parą vėlavo ir (arba) sutriko atsivedimas, padidėjo žiurkiukų mirtingumas atsivedimo metu, pakito svarbiausi raidos etapai ir sulėtėjo augimas. Aplamai, poveikis gyvūnų reprodukcijai ir vystymuisi atitiko SERM klasės medžiagoms būdingą poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Bevandenė laktozė

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė:

Saulėlydžio geltonasis FCF aliuminio kraplakas (E 110)

Hipromeliozė

Laktozė monohidratas

Titano dioksidas (E 171)

Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Tiekiamos FABLYN plėvele dengtų tablečių (PVC) lizdinės plokštelės su aliuminio folijos pamušalu arba (DTPE) buteliukai su vaikų neatidaromu polietileno/aliuminio folija padengtu polipropileno uždoriu.

Lizdinių plokštelių pakuotėje yra 7, 28 ar 30 tablečių, buteliukuose - 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2009 m. vasario mėn. 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Duomenys nebūtinai.

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Vokietijos

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Receptinis vaistinis preparatas.

• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Prieš vaistinio preparato patekimą į rinką rinkodaros teisės turėtojas (RTT) privalo įdiegti šalyje mokymo programą sveikatos priežiūros specialistams, kurie skirs vartoti FABLYN arba atliks ginekologinį ultragarsinį tyrimą FABLYN gydymoms pacientėms. Šios programos tikslas sumažinti riziką.

Programa turi būti pateikta elektroniniu ir spausdintiniu būdu. Abiejų versijų turinys turi būti vienodas.

Mokomosios programos medžiaga turi būti pateikta tokiais būdais:

- Internete
- Kompaktiniame diske
- Atspausdinta popieriuje

Programoje turi būti pateikti šie pagrindiniai pranešimai:

- FABLYN didina venų tromboembolijos (VTE) riziką.
- Rekomenduojamos priemonės venų tromboembolijos rizikai sumažinti, remiantis preparato charakteristikų santrauka (PCS), įskaitant kontraindikaciją vartoti FABLYN pacientėms, kurioms pasireiškia arba anksčiau pasireiškė VTE.
- FABLYN sukelia morfologinius pokyčius, ypač cistinę gimdos gleivinės atrofiją. Dėl to gimdos gleivinė sustorėja.
- Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, FABLYN sukelti morfologiniai pokyčiai yra gerybiniai ir jų nebūtina tirti, išskyrus atvejus, kai pasireiškia kraujavimas iš lytinių organų.
- Autoritetingų tarptautinių gimdos stebėjimo rekomendacijų nuorodos.
- Būtiną nutraukti gydymą FABLYN ir atlikti tyrimus, jeigu prasideda neišaiškintas kraujavimas iš gimdos.

Programoje turi būti pateiktas visas PCS tekstas.

RTT taip pat privalo įdiegti mokymo programą patologams. Ši programa turi sutelkti dėmesį į FABLYN gydomų moterų gimdos gleivinės biopsijos duomenų interpretavimą. Ji turi atitikti autoritetingas tarptautines rekomendacijas ir remtis recenzuojamų medicinos žurnalų publikacijomis.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinių preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

RTT privalo atlikti tyrimus ir papildomas farmakologinio budrumo priemones, kurios išvardytos rizikos valdymo plane, kuris atitinka 1.8.2. modulio 1.4 varianto rinkodaros teisės paraiškėje pateiktą rizikos valdymo planą (RVP) ir vėlesnius atnaujintus RVP, patvirtintus žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP).

Atnaujintas RVP pagal CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo direktyvą, turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (angl. Periodic Safety Update Report [PSUR]).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- gavus naujų duomenų, kurie gali veikti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą ar rizikos valdymo priemones;
- per 60 dienų po to, kai bus pasiektas naujas svarbus susitarimas (farmakologinio budrumo ar rizikos valdymo);
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai (EMA).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ (30 plėvele dengtų tablečių)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks lazofoksifeno tartrato kiekis, kuris atitinka 500 mikrogramų lazofoksifeno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sandari pakuotė.

Jeigu dėžutė pažeista, vartoti negalima.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FABLYN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ (7 plėvele dengtos tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks lazofoksifeno tartrato kiekis, kuris atitinka 500 mikrogramų lazofoksifeno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sandari pakuotė.

Jeigu dėžutė pažeista, vartoti negalima.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FABLYN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ (90 plėvele dengtų tablečių)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks lazofoksifeno tartrato kiekis, kuris atitinka 500 mikrogramų lazofoksifeno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sandari pakuotė.

Jeigu dėžutė pažeista, vartoti negalima.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FABLYN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ (28 plėvele dengtos tabletės)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks lazofoksifeno tartrato kiekis, kuris atitinka 500 mikrogramų lazofoksifeno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sandari pakuotė.

Jeigu dėžutė pažeista, vartoti negalima.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FABLYN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

90 plėvele dengtų tablečių

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 7 tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Eberth

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

Pir

Ant

Tre

Ket

Pen

Šeš

Sek

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 30 tablečių

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Eberth

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 28 tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Lazofoksifenas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Eberth

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

Pir

Ant

Tre

Ket

Pen

Šeš

Sek

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

FABLYN 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės Lazofoksifenas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.)
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra FABLYN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant FABLYN
3. Kaip vartoti FABLYN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti FABLYN
6. Kita informacija

1. KAS YRA FABLYN IR KAM JIS VARTOJAMAS

FABLYN gydoma osteoporozė moterims po menopauzės, kurioms yra kaulų lūžių, ypač stuburo, šlaunikaulio ar riešo, tikimybė. Šis vaistas priklauso vaistų, kurie vadinami selektyviais estrogenų receptorių modulatoriais (SERM), grupei.

Moterims, kurios serga osteoporozė po menopauzės, FABLYN mažina stuburo ir ne tik stuburo, bet ne šlaunikaulio lūžių riziką.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT FABLYN

FABLYN vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) lazofoksifenui arba bet kuriai pagalbinei FABLYN medžiagai;
- jeigu yra arba anksčiau buvo kraujo krešulių, pavyzdžiui, venose, plaučiuose ar akyse (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, tinklainės venų trombozė);
- jeigu kraujuojate iš makšties, **prieš pradėdant gydymą**, gydytojas turi nustatyti kraujavimo priežastis;
- jeigu galite pastoti;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- **jeigu kurį laiką negalite judėti**, pavyzdžiui, turite gultis į ligoninę arba turite gulėti po operacijos arba dėl ligos, nes gali padidėti kraujo krešulių (giliųjų venų trombozės, plaučių embolijos, tinklainės venų trombozės) rizika. **Gydytojas gali rekomenduoti nutraukti gydymą likus ne mažiau kaip 3 savaitėms iki tos datos.** Pasitarus su gydytoju, gydymą FABLYN galima atnaujinti iš karto, kai tik vėl pradėsite judėti;

- jeigu vartojate FABLYN, keliaudama dideliais atstumais turite reguliariai pavaikščioti arba pamankštinti kojas ir pėdas. Taip elgtis reikia dėl to, kad ilgą laiką sėdint, gali sutrikti kraujotaka ir padidėti kraujo krešulių susiformavimo rizika;

-tikimybė, kad FABLYN sukels kraujavimą iš makšties, yra maža. Taigi bet koks kraujavimas, kuris pasireiškia vartojant FABLYN, yra netikėtas ir Jus turi ištirti gydytojas.

Toliau išvardytos priežastys, dėl kurių šis vaistas gali Jums netikti. **Prieš pradėdama vartoti FABLYN, pasakykite gydytojui:**

- jeigu sirgote arba sergate krūties vėžiu;
- jeigu dėl nežinomų priežasčių atsirado kokių nors krūties sutrikimų;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jeigu taikoma pakeičiamoji estrogenų terapija (PET) arba pakeičiamoji hormonų terapija (PHT), FABLYN gali Jums netikti.

FABLYN vartojimas su maistu ir gėrimais

FABLYN galima vartoti su maistu ir gėrimais arba be jų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

FABLYN gydomas tik moterys po menopauzės ir šio vaisto negalima vartoti moterims, kurios gali pastoti.

FABLYN nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu vartoti negalima. Vaisto gali prasiskverbti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

FABLYN žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nedaro.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines FABLYN medžiagas

FABLYN sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI FABLYN

FABLYN visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprasta dozė yra po vieną tabletę per parą.

Reikia nuryti visą tabletę. Vaistą galima gerti valgant ir nevalgus.

Jeigu norite, tabletę galima užgerti vandeniu arba kitokiu gėrimu pagal pageidavimą.

Gydytojas gali patarti FABLYN vartoti kartu su kalcio bei D vitamino papildais, jeigu mano, kad šių medžiagų vartojate per mažai.

Pavartojus per didelę FABLYN dozę

Jeigu išgėrėte per daug tablečių, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pamiršus pavartoti FABLYN

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Išgerkite kitą tabletę reikiamu laiku ir toliau vartokite vaistą kaip anksčiau.

Nustojus vartoti FABLYN

Prieš nutraukdama gydymą FABLYN, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

FABLYN, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tyrimų metu pasireiškęs šalutinis poveikis dažniausiai buvo lengvas.

Šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis yra įvairus. Naudojami tokie dažnio apibūdinimai

- Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia dažniau kaip 1 iš 10 vaistą vartojusių asmenų)
- Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 100 vaistą vartojusių asmenų)
- Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 100 iš 1000 vaistą vartojusių asmenų)
- Retas šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 10 000 vaistą vartojusių asmenų)
- Labai retas šalutinis poveikis (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 000 vaistą vartojusių asmenų)
- Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Labai dažnas šalutinis poveikis

- Raumenų mėšlungis.

Dažnas šalutinis poveikis

- Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą.
- Vidurių užkietėjimas.
- Spaudimo pojūtis pilvo apačioje.
- Išskyros iš makšties.
- Pernelyg stiprus prakaitavimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

- Šlapimo takų infekcija, deginimo pojūtis šlapinantis, poreikis skubiai pasišlapinti, šlapimo nelaikymas.
- Pilvo skausmas ar spaudimo pojūtis, nugaros, kaklo, sąnarių ar krūtinės skausmas.
- Nuovargis, nenormalus ar dažnas gausus kraujavimas iš nosies.
- Cukrinis diabetas (būdingi simptomai yra pernelyg didelis troškulys, dažnas šlapinimasis).
- Deginimo pojūtis, galvos svaigimas, tirpulis, atminties sutrikimas, galūnių judesių sutrikimas ar dalinis negalėjimas judėti, galvos skausmas, neramių kojų sindromas (nesutramdomas poreikis judinti kojas, kad nepasireikštų nemalonūs neįprasti jutimai).
- Nenormalus ar neritmiškas širdies plakimas, pulso padažnėjimas.
- Plaštakų, rankų, kojų ir pėdų patinimas, galūnių skausmas.
- Kosulys, kvėpavimo pasunkėjimas, nosies užgulimas, skystos išskyros iš nosies.
- Burnos džiūvimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte (pernelyg didelis oro ar dujų kiekis skrandyje ar žarnose), skrandžio diegliai.

- Akių sausumas, plaukų slinkimas, odos išbėrimas, prakaitavimas naktimis, niežulys, karščio pojūtis, svorio padidėjimas.
- Krūtų sustandėjimas, krūtų skausmas, kraujavimas iš makšties, lytinių organų niežulys.

Retas šalutinis poveikis

- Ausų, akių, kvėpavimo takų ar odos infekcija, viduriavimas, kraujas išmatose.
- Apetito pokyčiai.
- Nenormalūs sapnai, nuotaikų kaita.
- Galvos svaigimas, skonio pojūčio pokytis, priepuoliai, migrena, rankų ar kojų silpnumas, sėdmens nervo skausmai (skausmas, kuris juntamas nugaros apačioje, sėdmenyje ir [arba] įvairiose kojų ir pėdų vietose, dažniausiai vienoje kūno pusėje).
- Regėjimo sutrikimas, akių skausmas, akių niežulys, akių vokų patinimas, akių paraudimas, ausų skausmas.
- Lūpų pažaida, tuštinimosi įpročių pokyčiai, rijimo pasunkėjimas, burnos opa, rėmuo, burnos skausmas, išeinamosios angos skausmas.
- Gelta (odos ir akių pageltimas), kepenų funkcijos kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai.
- Odos sausumas, neįprasta plaukų struktūra, nago sutrikimas, odos išbėrimas, odos patamsėjimas, rankų pirštų išvaizdos pokytis, odos pažaida.
- Skausmingas šlapinimasis, kraujas šlapime.
- Išskyros iš krūtų, guzas krūtyje, makšties skausmas, venų išsiplėtimas.
- Pulso pėdose susilpnėjimas, mėlynės.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI FABLYN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, buteliuko etiketės ar kartono dėžutės po „EXP“ ar „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, FABLYN vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, FABLYN vartoti negalima.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6. KITA INFORMACIJA

FABLYN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lazofoksifenas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks lazofoksifeno tarrato kiekis, kuris atitinka 500 mikrogramų lazofoksifeno.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė laktozė, mikrokristaline celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplakas (E 110), hipromeliozė, laktozės monohidratas, titano dioksidas (E 171) ir triacetinas

FABLYN išvaizda ir kiekis pakuotėje

FABLYN tabletės yra trikampės persiko spalvos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „Pfizer“, o kitoje „OPR 05“.

Tiekiamos 7, 28 ar 30 tablečių lizdinių plokštelių ir 90 tablečių buteliukų pakuotės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas yra Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Vokietija.

Gamintojas yra Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Vokietija.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MM/YYYY}.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas