

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur lazofoksifēna tartrātu, kas ekvivalents 500 mikrogramiem lazofoksifēna (lasofofifene).

Palīgvielas: katra apvalkotā tablete satur 71,34 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Trīsstūrveida, persiku krāsas apvalkotās tabletes ar marķējumu "Pfizer" vienā pusē un "OPR 05" otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

FABLYN indicēts osteoporozes terapijai sievietēm postmenopauzē ar palielinātu lūzumu risku. Pierādīta būtiska vertebrālu un nevertebrālu lūzumu biežuma samazināšanās, izņemot gūžas kaulu lūzumus (skatīt apakšpunktu 5.1).

Sievietēm postmenopauzē, izvēloties FABLYN vai citas terapijas iespējas, tostarp estrogēnus, jāņem vērā menopauzes simptomi, ietekme uz dzemdes un krūts audiem, kā arī attiecība starp labvēlīgo iedarbību uz sirds un asinsvadu sistēmu un risku (skatīt apakšpunktu 5.1).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Pieaugušie (sievietes postmenopauzē)

Ieteicamā deva ir viena 500 mikrogramu tablete dienā.

Tableti var lietot jebkurā diennakts laikā neatkarīgi no ēšanas vai dzērienu lietošanas.

Ja ar uzturu uzņemtais kalcija un/vai D vitamīna daudzums ir nepietiekams, uztura bagātināšanai tie jālieto papildus. Sievietēm postmenopauzē diennaktī nepieciešams apmēram 1500 mg tīra kalcija. Ieteicams diennaktī uzņemt 400-800 SV D vitamīna.

#### Bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem

FABLYN nav indicēts bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo tas paredzēts tikai sievietēm postmenopauzes periodā. Tādēļ šo zāļu lietošanas drošība un efektivitāte šai vecuma grupā nav pētīta (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### Gados vecākas sievietes (65 gadi un vecākas)

Gados vecākām pacientēm nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 5.2).

### Aknu mazspēja

Pacientēm ar vieglu un mērenu aknu mazspēju nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 5.2). Pacientēm ar smagu aknu mazspēju, kad aknu funkcijas testu rādītāji >1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR), lazofoksifēna drošība un efektivitāte nav noteikta, tāpēc šādām pacientēm FABLYN jālieto piesardzīgi.

### Nieru mazspēja

Pacientēm ar vieglu un mērenu nieru mazspēju nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 5.2). Pacientēm ar smagu nieru mazspēju lazofoksifēna drošība un efektivitāte nav noteikta, tāpēc šādām pacientēm FABLYN jālieto piesardzīgi.

Ņemot vērā slimības hronisko raksturu, FABLYN jālieto ilgstoši (skatīt apakšpunktu 5.1).

## **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Venozās trombembolijas gadījumi šobrīd vai anamnēzē, ieskaitot dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju vai tīklenes vēnu trombozi.

Neskaidra dzemdes asiņošana.

Grūtniecība un zīdīšana: FABLYN ir paredzēts lietošanai tikai sievietēm postmenopauzē. Sievietes reproduktīvā vecumā, grūtnieces un sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot FABLYN (skatīt apakšpunktu 4.6).

## **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka, salīdzinot ar placebo, sievietēm, kuras tiek ārstētas ar FABLYN, ir paaugstināts venozas trombembolijas risks (dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija). Varētu rasties arī citi venozā trombemboliski notikumi. Salīdzinot ar placebo, FABLYN terapijas laikā biežāk arī tika ziņots par mazāk būtisku komplikāciju- virspusēju tromboflebītu. Pacientēm ar jebkuras etioloģijas venozās trombembolijas risku jāapsver iespējamā guvuma un riska attiecība (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8). Tā kā imobilizācija, neatkarīgi no terapijas, paaugstina venozās trombembolijas risku, FABLYN lietošana būtu jāpārtrauc vismaz 3 nedēļas pirms ilgstošas imobilizācijas un visu tās laiku (piemēram, atveseļošanās periodā pēc ķirurģiskas operācijas, ilgstoša gultas režīma laikā). Terapiju drīkst atsākt tikai tad, kad pacientei pilnībā atjaunots kustību režīms. Bez tam, sievietēm, kuras lieto FABLYN, jāiesaka ilgstošu pārbraucienu vai lidojumu laikā periodiski izkustēties.

Jebkura neskaidra asiņošana no maksts jāizmeklē atbilstoši klīniskām indikācijām. Endometrija hiperplāzijas un endometrija vēža biežums FABLYN terapijas grupā un placebo grupā bija līdzīgs (skatīt apakšpunktu 5.1).

Dažos gadījumos lazofoksifēns bija saistīts ar labdabīgām endometrija izmaiņām: nedaudz pastiprinātu asiņošanu no maksts un cistiskām endometrija izmaiņām, kas diagnosticējamās ar ultraskaņu, kā arī histoloģiski labdabīgu cistisku atrofiju (atrofiska endometrija variants). Šo cistisko izmaiņu dēļ endometrija vidējais biežums bija lielāks apmēram par 1,5 mm. PEARL pētījumā šo labdabīgo izmaiņu rezultātā pacientēm FABLYN grupā biežāk veiktas diagnostiskas dzemdes procedūras, salīdzinot ar pacientēm placebo grupā (skatīt apakšpunktu 5.1). Tomēr klīniskajā praksē sievietēm bez asiņošanas no maksts, kurām diagnosticētas šādas labdabīgas izmaiņas, sīkāka izmeklēšana (saskaņā ar vadīnījām par sievieti aprūpi postmenopauzē) nav nepieciešama, jo asimptomātiskām sievietēm diagnostisko dzemdes procedūru risks ir lielāks par jebkādu ieguvumu. Speciālistam, kas izvērtē endometrija histoloģisko materiālu, jāzina, ka paciente lietojusi lazofoksifēnu, lai varētu precīzi noteikt labdabīgas cistiskas atrofijas diagnozi tās gadījumā.

Nav veikti pētījumi par FABLYN lietošanu vienlaikus ar sistēmiskajiem estrogēniem vai hormonu terapiju, tāpēc FABLYN lietošana vienlaikus ar sistēmiskajiem estrogēniem nav ieteicama.

Pētījumi par FABLYN lietošanu sievietēm ar krūts vēzi anamnēzē nav veikti. Nav datu par tā lietošanu vienlaikus ar līdzekļiem, ko izmanto agrīna vai progresējoša krūts vēža terapijai. Tāpēc osteoporozes terapijai FABLYN drīkst lietot tikai tad, kad krūts vēža terapija, ieskaitot adjuvanto terapiju, ir pilnībā pabeigta.

Jāizmeklē jebkura neskaidra krūts patoloģija, kas radusies FABLYN lietošanas laikā. FABLYN nenovērš krūts vēža risku (skatīt apakšpunktu 5.1).

FABLYN var pastiprināt karstuma viļņus. Tas nav efektīvs estrogēnu deficīta izraisītu karstuma viļņu mazināšanai. Dažām asimptomātiskām pacientēm karstuma viļņi var parādīties pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Daži klīniskie dati liecina, ka pacientēm ar perorālo estrogēnu inducētu hipertrigliceridēmiju ( $>5,6\text{mmol/l}$ ) lazofoksifēns var izraisīt triglicerīdu līmeņa ievērojamu pieaugumu serumā. Pacientēm ar šādu anamnēzi lazofoksifēna lietošanas laikā regulāri jāpārbauda triglicerīdu līmenis serumā.

Lazofoksifēns intensīvi saistās ar proteīniem, pa lielākai daļai metabolizējas un, jādodomā, nonāk enterohepatiskajā apritē (skatīt apakšpunktu 5.2). Pacientēm, kuru aknu funkcijas testu rādītāji  $>1,5$  reizes pārsniedz NAR, lazofoksifēna drošība un efektivitāte nav noteikta, tāpēc šādām pacientēm FABLYN jālieto piesardzīgi.

Pacientēm ar smagas pakāpes nieru mazspēju lazofoksifēna drošība un efektivitāte nav noteikta, tāpēc šādām pacientēm FABLYN jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

FABLYN satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientēm ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tā kā holestiramīns (anjonu apmaiņas sveķi), flukonazols (CYP2C9 inhibitors), ketokonazols (CYP3A4/5 inhibitors) un paroksetīns (CYP2D6 inhibitors) klīniski nozīmīgi neietekmē lazofoksifēna farmakokinētiku, var secināt, ka arī citiem anjonu apmaiņas sveķiem un citiem šo CYP izoformu inhibitoriem nepiemīt spēja klīniski nozīmīgi ietekmēt FABLYN iedarbību, līdz ar to devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lazofoksifēna klīrenss var būt izteiktāks pacientēm, kuras pastāvīgi lieto CYP3A4 un UGT inducētājus (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, barbiturātus vai asinszāles preparātus), pazeminot lazofoksifēna līdzsvara koncentrāciju, un pavājinot tā efektivitāti.–rezultātā

*Ketokonazols* - Spēcīgais CYP3A4/5 inhibitors ketokonazols paaugstina lazofoksifēna sistēmisko iedarbību par 20%. Uzskata, ka tas nav klīniski nozīmīgi.

*Paroksetīns* - Spēcīgais CYP2D6 inhibitors paroksetīns paaugstina lazofoksifēna sistēmisko iedarbību par 35%. Uzskata, ka tas nav klīniski nozīmīgi.

*Protonu sūkņa inhibitori* – Nav datu par protonu sūkņa inhibitoru (PSI) un lazofoksifēna vienlaikus lietošanu, tāpēc šie līdzekļi ar lazofoksifēnu kombinējami piesardzīgi.

Klīniskos pētījumos lazofoksifēns neietekmēja dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāts) un hlorzoksazona (CYP2E1 substrāts) metabolismu vai varfarīna (CYP2C9 substrāts), metilprednizolona (CYP3A4 substrāts) vai digoksīna (MDR1 P-glikoproteīna substrāts) farmakokinētiku. Tāpēc maz ticams, ka FABLYN izmainīs farmakokinētiku zālēm, kas metabolizējas ar šo CYP izoformu starpniecību vai kuras tarnsportē MDR1 P-glikoproteīns.

*Varfarīns* - lazofoksifēns neietekmē R- un S- varfarīna farmakokinētiku. Vidējais Starptautiskais normalizētais koeficients (INR), zemlīknes laukums (AUC) un maksimālais INR pēc vienreizējas varfarīna devas lietošanas vienlaicīgi ar lazofoksifēnu bija apmēram par 8% un 16% zemāks, nekā tikai pēc varfarīna lietošanas. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas.

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

##### Grūtniecība

FABLYN ir paredzēts lietošanai vienīgi sievietēm postmenopauzē. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot FABLYN (skatīt apakšpunktu 4.3). Nav atbilstošu datu par lazofoksifēna lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

##### Zīdīšana

FABLYN ir paredzēts lietošanai vienīgi sievietēm postmenopauzē. FABLYN nedrīkst lietot zīdīšanas laikā. Nav zināms, vai lazofoksifēns izdalās cilvēka krūts pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja, ka lazofoksifēns izdalās krūts pienā.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

FABLYN nav zināma ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

FABLYN lietošanas drošību osteoporozes terapijā noteica plašā (8556 pacienti) dubultklā, randomizētā, placebo kontrolētā daudzacionālā III fāzes lūzumu pētījumā (PEARL pētījumā). Terapijas ilgums sievietēm postmenopauzē bija 60 mēneši, 2852 sievietes tika randomizētas FABLYN terapijas grupā un 2852 sievietes – placebo grupā.

Šai pētījumā 12,9% sieviešu FABLYN terapijas grupā un 12,3% sieviešu placebo grupā pārtrauca terapiju blakusparādību dēļ.

*Venozā trombembolija.* Visbūtiskākā blakusparādība, kas saistīta ar FABLYN lietošanu, bija venozā trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze). 5 gadu uzraudzības laikā FABLYN terapijas grupā VTN konstatēja 37 sievietēm (1,3% jeb 2,90 uz 1000 pacientgadiem), salīdzinot ar 18 sievietēm placebo grupā (0,6% jeb 1,41 uz 1000 pacientgadiem), riska koeficients bija 2,06 (95% TI: 1,17; 3,61).

Tāpat kā novērots citu selektīvo estrogēna receptoru modulatoru (SERM) lietošanas gadījumā, PEARL pētījumā sievietēm, kuras lietoja lazofoksifēnu, nedaudz samazinājās trombocītu skaits (aptuveni par 4%).

Bieži novērotas, ar FABLYN lietošanu saistītas, blakusparādības bija muskuļu spazmas, karstuma viļņi un izdalījumi no maksts. Muskuļu spazmas novēroja apmēram vienai no 9 pacientēm. Karstuma viļņus novēroja apmēram vienai no 11 pacientēm, un tā bija visbiežāk ziņotā blakusparādība pirmo 6 terapijas mēnešu laikā. Izdalījumus no maksts novēroja apmēram vienai no 26 pacientēm.

FABLYN lietošanas drošību osteoporozes terapijā noteica II fāzes placebo kontrolētā pētījumā sievietēm Japānā, Korejā un Taivānā. Terapijas ilgums sievietēm postmenopauzē bija 12 mēneši, 124 sievietes lietoja FABLYN, bet 125 - placebo. Šai pētījumā 3,2% sieviešu FABLYN terapijas grupā un 8,0% sieviešu placebo grupā pārtrauca terapiju blakusparādību dēļ.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas divos klīniskos pētījumos par osteoporozes terapiju, un kas novērotas biežāk nekā placebo.

Vairums blakusparādību, ko novēroja klīnisko pētījumu laikā, bija vieglas, parasti to dēļ nebija jāpārtrauc terapija.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmas klasēm un to sastopamības biežumam (ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1,000$  līdz  $< 1/100$ ) un reti ( $\geq 1/10,000$  līdz  $< 1/1,000$ )). Katrā orgānu sistēmas klasē un sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības nav sakārtotas to nopietnības samazinājuma, bet gan alfabētiskā secībā.

**1. tabula: Placebo kontrolētos klīniskos osteoporozes terapijas pētījumos sievietēm FABLYN terapijas grupā biežāk novērotās blakusparādības nekā placebo grupā**

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
<i>Retāk:</i>	Maksts infekcija, maksts kandidoze, urīnceļu infekcija, vulvovaginīts
<i>Reti:</i>	Abscedējoša dzemde, bronhīts, celulīts, divertikulīts, dzemdes kakla iekaisums, dzimumceļu kandidoze, furunkuls, herpes simplex acu infekcija, impetigo, infekciozs arūīts, labirinta iekaisums, pielonefrīts, sēnīšu infekcija
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
<i>Retāk:</i>	Dzemdes leiomioma, fibroma
<i>Reti:</i>	Endometrija neoplazma, hemangioma, hroniska limfocitāze, krūts fibroma, labdabīga krūts neoplazma, labdabīgs paratireoīdais audzējs, leiomioma, ļaundabīga aknu neoplazma, melanocītiska dzimumzīme, multipla mieloma, neoplazma sieviešu reproduktīvo orgānu neoplazma
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
<i>Retāk:</i>	Anēmija, makrocitoze, trombocitopēnija
<i>Reti:</i>	Hipohromāzija, megaloblastiska anēmija
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
<i>Reti:</i>	Sezonāla alerģija
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
<i>Reti:</i>	Hiperparatireoīdisms
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
<i>Retāk:</i>	Cukura diabēts
<i>Reti:</i>	Anoreksija, hipertriģliceridēmija, hipoalbuminēmija, hipofosfatēmija, palielināta apetīte, tetānija, samazināta apetīte, 2. tipa cukura diabēts
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
<i>Reti:</i>	Ciklotīmiski traucējumi, patoloģiski sapņi
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
<i>Retāk:</i>	Dedzināšanas sajūta, galvassāpes, nemierīgo kāju sindroms, smadzeņu infarkts
<i>Reti:</i>	Alcheimera tipa demence, amnēzija, atmiņas traucējumi, disgēzija (garšas sajūtas traucējumi), epilepsija, hidrocefālija, hipogēzija (pasliktināta garšas sajūta), išiass, migrēna, migrēna ar auru, motorisko neironu slimība, nervu kompresija, parēze, posturāls reibonis, presinkope, vaskulāras galvassāpes
<b>Acu bojājumi</b>	
<i>Retāk:</i>	Sausas acis
<i>Reti:</i>	Acs gļotādas apsārtums, acs nieze, afakija, asiņošana no acs, horioretinopātija, konjunktīvas asiņošana, konjunktīvas hiperēmija, makulas deģenerācija, nevienādas acu zīlītes, plakstiņu tūska, redzes traucējumi, retinopātija, samazināts redzes asums, sausais keratokonjunktivīts, tīklenes asinsvadu izmaiņas, tīklenes atslāpošanās,
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
<i>Reti:</i>	Diskomforta sajūta ausīs, diskomforta sajūta iekšējā ausī, reibonis, mainot ķermeņa stāvokli

<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
<i>Retāk:</i>	Tahikardija, sirdsklauves
<i>Reti:</i>	<i>Cor pulmonale</i> , kardiomegālija, sinusa mezgla blokāde, sirds mazspēja, supraventriculāras ekstrasistolē, trikuspidālā vārstuļa nepietiekamība
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži:</i>	Karstuma viļņi
<i>Retāk:</i>	Dziļo vēnu tromboze, flebīts, pietūkums, tromboflebīts, virspusējs tromboflebīts, venozā stāze
<i>Reti:</i>	Aortas aneirisma, asiņošana, ekstremitāšu vēnu tromboze, embolija, hematoma, intermitējošā klibošana, kapilārās asinsrites traucējumi, limfostāze, okluzīva artēriju slimība, tromboze, vaskulāra stenoze, vēnu tromboze
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
<i>Retāk:</i>	Alerģisks rinīts, klepus, plaušu embolija
<i>Reti:</i>	Hroniska obstruktīva plaušu slimība, plaušu granuloma, vazomotoris rinīts
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>	
<i>Bieži:</i>	Aizcietējums
<i>Retāk:</i>	Kairinātās zarnas sindroms, sausa mute, sāpes pakrūtē, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, gastrīts
<i>Reti:</i>	Anāla fisūra, anālas spazmas, barības vada iekaisums, cirkšņa trūce, čūlainais kolīts, čūlas mutes dobumā, čūlas taisnajā zarnā, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, disifāģija, diskomforta sajūta vēderā, duodenīts, heilīts (lūpu ādas iekaisums), heiloze (lūpu kaktiņu iekaisums), kuņģa polipi, paaugstināts jutīgums vēdera apvidū, sāpes mutes dobumā, taisnās zarnas polipi
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
<i>Retāk:</i>	Aknu steatoze, žultsakmeņi
<i>Reti:</i>	Aknu bojājumi, dzelte, hepatīts, holecistīts, žultsceļu akmeņi
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
<i>Bieži:</i>	Hiperhidroze
<i>Retāk:</i>	Alopēcija, eritēma, nieze, svīšana naktī
<i>Reti:</i>	Ādas bojājumi, ādas hiperpigmentācija, ādas tūska, angioneirotiskā tūska, fotosensitivitātes reakcijas, ģeneralizēta nieze, kairināta āda, makulopapulāri izsitumi, nagu bojājumi, nātrene, niezoši izsitumi, patoloģiska matu struktūra, rosacea, sausa āda, trausli nagi
<b>Skeleta – muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
<i>Loti bieži:</i>	Muskuļu spazmas
<i>Retāk:</i>	Sāpes ekstremitātēs, sāpes krustos, sāpes sprandā
<i>Reti:</i>	Artropātija, bursīts, daktilīts, eksostoze, ekstremitāšu kontraktūra, hemartroze, locītavu stīvums, muskuļoskeletāls diskomforts, muskuļu kontraktūra, muskuļu raustīšanās, periartīts, pirkstu un nagu deformācija, pleca muskuļu iekaisums, ribu skrimšļu iekaisums, reimatoīdais artrīts, sāpes astes kaulā, sāpes žokļa kaulā, tenosinovīts
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
<i>Retāk:</i>	Neatliekama vajadzība urinēt, niktūrija, polakiūrija (bieža urinēšana), urīna nesaturēšana, urīnizvadkanāla traucējumi
<i>Reti:</i>	Akmeņi urīnpūslī, asiņošana no urīnizvadkanāla, hiperkalciūrija, nefrosklerozē, paaugstināts urīnpūšļa tonuss, urīnceļu traucējumi, urīnpūšļa polipi
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
<i>Bieži:</i>	Cistocēle, dzemdes polips, endometrija hipertrofija* (sonogrāfijā sabiezēts endometrijs), endometrija traucējumi, izdalījumi no maksts, maksts traucējumi
<i>Retāk:</i>	Asiņošana no dzemdes, asiņošana no dzimumceļiem, asiņošana no maksts, dzemdes izkrišana, dzemdes kakla displāzija, dzemdes kakla erozija, dzemdes kakla polips, dzemdes kakla traucējumi, endometrija hiperplāzija** (pamatojoties uz pētnieku ziņojumiem), izdalījumi no dzimumceļiem, krūts dziedzeru indurācija, krūts dziedzeru traucējumi, maksts izkrišana, maksts trūce, postmenopauzāla asiņošana, sāpes krūts dziedzeros, šķidrums dzemdes dobumā, taisnās zarnas trūce, vulvovagināla nieze

<i>Reti:</i>	Adenomioze (ektopiski endometrija audi miometrijā), asiņošana no dzemdes, dzemdes kakla plakanšūnu metaplāzija, dzemdes piedēkļu cista, dzemdes piedēkļu veidojumi, izdalījumi no krūts dziedzeriem, krūts dziedzeru fibroze, krūtsgala traucējumi, maksts erozijas, maksts iekaisums, maksts sienas tūska, nieze dzimumorgānu apvidū, olvadu cistas, palielināts klitoris, perineāla lacerācija, sastrēgums krūts dziedzeros, sāpes krūtsgalos, sāpes makstī, veidojumi dzemdē, vulvas patoloģija, vulvas vēnu varikoze
<b>Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi</b>	
<i>Reti:</i>	Vēnu malformācija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
<i>Bieži:</i>	Negaidīta terapeitiskā reakcija
<i>Retāk:</i>	Karstuma sajūta, nogurums, perifēra tūska, sāpes krūtīs
<i>Reti:</i>	Apreibuma sajūta, diskomforta sajūta krūtīs, hipertermija, iekaisums, polipi, tūska, veidojums
<b>Izmeklējumi</b>	
<i>Bieži:</i>	Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis
<i>Retāk:</i>	Paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts transamināžu līmenis, palielināts svārs, patoloģiska atradne dzemdes kakla iztriepē
<i>Reti:</i>	Asinis urīnā, elektrokardiogrammā izmainīti T zobi, kreatinīna izmaiņas asinīs, novirzes, izmeklējot krūts dziedzerus ar ultraskaņu, novirzes, izmeklējot olnīcas ar ultraskaņu, paaugstināts gammaglutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis, paaugstināts 5' nukleotidāzes līmenis, pavājināts pēdu pulss, pazemināts augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis, patoloģiskas izmaiņas krūšu kurvja rentgenogrammā, pozitīvs B hepatīta virsmas antigēns, samazināta albumīna koncentrācija asinīs, samazināts kaulu blīvums, samazināts trombocītu skaits
<b>Traumas un saindēšanās</b>	
<i>Reti:</i>	Dzimumorgānu savainojumi, ekstremitāšu savainojumi, mīksto audu savainojumi, mugurkaula krūšu skriemeļu lūzumi, mugurkaula lūzumi, saskrāpējumi, skeleta savainojumi, zobu lūzumi

\* Endometrija hipertrofija atbilstoši MedDRA terminoloģijai ir sonogrāfiski noteikts endometrija sabiezējumu.

\*\* Endometrija hiperplāzijas gadījumu skaits pamatots ar pētnieku ziņojumiem, nevis histoloģisko izmeklējumu rezultātiem, tāpēc histoloģisks apstiprinājums nebija nepieciešams.

#### 4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par FABLYN pārdozēšanas gadījumiem.

Lazofoksifēns ticis lietots sievietēm postmenopauzē reizes devā līdz 100 mg (200 reizes pārsniedzot ieteicamo reizes devu) un atkārtotās devās pa 10 mg/dienā (20 reizes pārsniedzot ieteicamo reizes devu) līdz vienam gadam bez devas atkarīgām nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

Specifisks FABLYN antidots nav pieejams. Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina vispārēji atbalsta pasākumi, pamatojoties uz pacienta pazīmēm un simptomiem.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvi estrogēnu receptoru modulatori (SERM), ATĶ kods: {not yet assigned}

Estrogēnu līmeņa samazināšanās postmenopauzē vai pēc ovarektomijas izraisa paātrinātu kaulu masas zudumu. Tas notiek paātrinātas vielmaiņas rezultātā, kaulu rezorbīcijai pārsniedzot kaulu veidošanos.

Paātrināta vielmaiņa izraisa paātrinātu kaulu masas zudumu, jo kompensatora kaulu masas veidošanās nav pietiekama pastiprinātas kaulu rezorbcijas līdzsvarošanai. Dažām sievietēm šo izmaiņu rezultātā var samazināties kaulu masa, attīstīties osteoporozē un paaugstināties lūzumu risks, īpaši mugurkaulā, gūžas un plaukstas kaulos. Visraksturīgākie osteoporozes izraisītie lūzumi sievietēm postmenopauzē ir vertebrāli lūzumi.

Lazofoksifēns ir SERM, kura bioloģisko iedarbību lielā mērā ietekmē saistīšanās ar estrogēnu receptoriem. Šīs saistīšanās rezultātā daži estrogēnu ietekmēti mehānismi aktivējas, daži – bloķējas. Lazofoksifēns aktivizē audu un šūnu specifisku iedarbību estrogēn jutīgos audos.

Klīniskie dati liecina, ka FABLYN piemīt estrogēnam līdzīga agonistiska iedarbība uz kauliem, kā arī antagonistiska iedarbība uz krūts dziedzeriem. FABLYN iedarbība uz kauliem izpaužas kā kaulu vielmaiņas marķieru samazināšanās asins serumā un urīnā, kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) paaugstināšanās un lūzumu biežuma samazināšanās.

### Iedarbība uz skeletu:

#### *Kaulu vielmaiņa*

Klīniskos pētījumos par osteoporozes terapiju FABLYN statistiski ticami pastāvīgi nomāca kaulu rezorbciju un kaulu veidošanos, par ko liecināja kaulu vielmaiņas marķieru izmaiņas asins serumā un urīnā (piemēram, C-telopeptīds un kaulu veidošanās marķieri: osteokalcīns, 1. tipa prokolagēna N-terminālais propeptīds un kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze). Plaša daudz nacionāla lūzuma pētījuma PEARL apakšpētījumā kaulu vielmaiņas marķieru nomākšana bija vērojama sākot ar 3. mēnesi un turpinājās visu 36 mēnešus ilgo novērošanas periodu.

#### *Plaša daudz nacionāla lūzuma pētījuma (PEARL) 5-gadu rezultāti*

FABLYN ietekme uz lūzumu biežumu (2. tabula) tika pētīta 5 gadus. PEARL pētījumā sievietēm postmenopauzē ar osteoporozē 3 gadus tika pētīts kaulu minerālvielu blīvums (KMB) un kaulu biomarķieri. Pētījuma populācija sastāvēja no 8556 sievietēm postmenopauzē ar osteoporozē, ko apstiprināja zemi KMB rādītāji (mugurkaula skriemeļu vai gūžas KMB vismaz 2,5 standartnovirzes zem vidējiem rādītājiem veselām jaunām sievietēm). Pētījumā iekļauto sieviešu vidējais vecums bija 67 gadi (robežās no 59 līdz 80) un vidējais laiks pēc menopauzes – 20 gadi. Visas pētījumā iekļautās sievietes saņēma kalciju (1000 mg/dienā) un D vitamīnu (400-800 SV/dienā).

### **2. tabula: Lūzumu biežums sievietēm postmenopauzē 5 gadu laikā**

	FABLYN	Placebo	Relatīvā riska samazināšanās (95% TI) pret placebo
Jauni, rentgenoloģiski pierādīti, vertebrāli lūzumi Pacienti (%) ar jauniem lūzumiem	n=2748 5,6%	n=2744 9,3%	41% <sup>a</sup> (28%, 52%)
Jauni, rentgenoloģiski pierādīti, vertebrāli lūzumi pacientiem ar ≥ 1 sākotnēju lūzumu Pacienti (%) ar jauniem lūzumiem	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% <sup>b</sup> (21%, 57%)
Jauni, rentgenoloģiski pierādīti, vertebrāli lūzumi pacientiem bez dominējošiem sākotnējiem lūzumiem Pacienti (%) ar jauniem lūzumiem	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% <sup>c</sup> (23%, 55%)
Nevertebrāli lūzumi Pacienti (%) ar nevertebrāliem lūzumiem	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% <sup>d</sup> (9%, 36%)
Visi klīniskie lūzumi Pacienti (%) ar klīniskiem lūzumiem	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% <sup>e</sup> (12%, 36%)
Saīsinājumi: n= pacientu skaits; TI = Ticamības intervāls <sup>a</sup> p < 0,0001; <sup>b</sup> p = 0,0004; <sup>c</sup> p = 0,0002; <sup>d</sup> p = 0,0020; <sup>e</sup> p = 0,0004			

### *-Rentgenoloģiski vertebrāli lūzumi*

FABLYN būtiski samazina jaunu, rentgenoloģisku vertebrālu lūzumu biežumu (izņemot iepriekšējo lūzumu pasliktināšanos) no 9,3% placebo grupā līdz 5,6% FABLYN terapijas grupā (relatīvā riska samazināšanās = 41%,  $p < 0,0001$ ). Šo samazināšanos novēroja pirmā gada laikā un tā saglabājās 5 gadus.

Sievietēm ar sākotnēju vertebrālu lūzumu FABLYN būtiski samazināja jaunu, vertebrālu rentgenoloģisku lūzumu biežumu no 14,2% placebo grupā līdz 8,7% FABLYN terapijas grupā (relatīvā riska samazināšanās = 42%,  $p = 0,0004$ ). Sievietēm bez sākotnēja vertebrāla lūzuma jaunu, vertebrālu rentgenoloģisku lūzumu biežums bija būtiski mazāks - no 7,4% placebo grupā līdz 4,4% FABLYN terapijas grupā (relatīvā riska samazināšanās = 41%,  $p = 0,0002$ ).

5 gadu terapijas laikā multiplus rentgenoloģiskus vertebrālus lūzumus pārcietušo sieviešu skaits FABLYN terapijas grupā bija būtiski mazāks nekā placebo grupā ( $p < 0,0001$ ).

FABLYN terapijas grupā būtiski mazāk sieviešu pārcieta mērenus vai smagus vertebrālus lūzumus (atbilstoši Genanta skalai), salīdzinot ar sievietēm placebo grupā (5,2% sieviešu placebo grupā pret 3,3% sieviešu FABLYN terapijas grupā;  $p = 0,0006$ ).

### *-Nervertebrāli lūzumi*

FABLYN būtiski samazināja nevertebrālu lūzumu biežumu no 10,4% placebo grupā līdz 8,1% FABLYN terapijas grupā (relatīvā riska samazināšanās = 24%,  $p = 0,0020$ ). Šo samazināšanos novēroja pirmā gada laikā un tā saglabājās 5 gadus. Nevertebrālu lūzumu biežuma samazināšanos novēroja arī sievietēm postmenopauzē ar smagu osteoporozī (sākotnējais mugurkaula jostas daļas KMB T-rādītājs  $\leq -2,5$  + lūzums vai KMB T-rādītājs  $\leq -3$ ) ( $p = 0,0183$ ).

### *-Visi klīniskie lūzumi*

FABLYN būtiski samazināja visu klīnisko lūzumu biežumu no 12,1% placebo grupā līdz 9,3% FABLYN terapijas grupā (relatīvā riska samazināšanās = 25%,  $p = 0,0004$ ). Šo samazināšanos novēroja pirmā gada laikā un tā saglabājās 5 gadus.

### *-Kaulu minerālais blīvums*

PEARL pētījuma 3 gadu ilgā aprakšpētījumā ( $n=760$ ), FABLYN pēc 3 gadiem būtiski paaugstināja KMB (salīdzinot ar placebo) mugurkaula jostas daļā (3,3%), visā augšstilba kaulā (3,0%), augšstilba kaula (femur) kakliņā (3,3%), augšstilba kaula lielajā paugurā (trochanter majus) (3,6%), starppauguru apvidū (2,6%), Warda trīsstūrī (Ward's triangle) (5,9%) un apakšdelmā (1,8%). Pēc 3 gadiem FABLYN būtiski paaugstināja arī visa ķermeņa kaulu minerālvielu saturu (KMS), salīdzinot ar placebo. Būtisku KMB paaugstināšanos mugurkaula jostas daļā un kopējā augšstilba kaula kakliņā kopumā novēroja pēc 3 mēnešiem.

Analizēja pacientus, kuri tika nosūtīti pie ārsta osteoporozes alternatīvas terapijas apsvēršanai šādos gadījumos: a)  $\geq 7\%$  KMB zudums mugurkaula jostas daļā vai  $\geq 10\%$  KMB zudums augšstilba kaula kakliņā pēc 12 mēnešiem; b)  $\geq 11\%$  KMB zudums mugurkaula jostas daļā vai  $\geq 14\%$  KMB zudums augšstilba kaula kakliņā pēc 24 mēnešiem; c)  $\geq 2$  rentgenoloģiski vertebrāli lūzumi pētījuma laikā līdz 24 mēnešiem. Šādus gadījumus būtiski retāk novēroja FABLYN terapijas grupā (0,9%) nekā placebo grupā (3,3%).

### *1 gadu ilgā pētījuma, kurā tika iekļautas sievietes no Āzijas, rezultāti*

Vienu gadu ilgā randomizētā placebo kontrolētā dubultklā pētījumā par osteoporozes terapiju tika pētīta FABLYN ietekme uz KMB sievietēm postmenopauzē ar osteoporozī no Japānas, Korejas un Taivānas. Pētījuma populācija sastāvēja no 497 sievietēm ar osteoporozī, kur diagnostiskais kritērijs bija zems vertebrālo skriemeļu KMB (T-rādītājs  $\leq 2,5$ ). Pētījumā iekļauto sieviešu vidējais vecums

bija 63 gadi (robežās no 44 līdz 79) un vidējais laiks pēc menopauzes bija 13 gadi. Visas pētījumā iekļautās sievietes saņēma kalciju (600-1200 mg/dienā) un D vitamīnu (400-800 SV/dienā).

Šajā pētījumā FABLYN būtiski paaugstināja mugurkaula un un augšstilba kaula (gan kopumā, gan tā atsevišķo sastāvdaļu) KMB par 2 līdz 4%. Tas arī samazināja kaulu vielmaiņas marķierus.

#### *Kaulu histomorfometrija*

Kauliem, kas veidojās 2 gadu ilgas lazofoksifēna terapijas laikā, bija normāla kvalitāte. Lai novērtētu kaulu kvalitāti, 71 KMB pētījumos iekļautai sievietei postmenopauzē pēc 2 gadus ilgas terapijas tika paņemta kaula biopsija. Osteomalācijas, smadzeņu fibrozes, celulāras toksicitātes, embrija skeletam raksturīgas (nelamelāras) kaulu struktūras pierādījumi vai citas novirzes no normas, kas varētu ietekmēt kaulu kvalitāti pēc terapijas ar lazofoksifēnu, netika konstatētas.

#### Ietekme uz endometriju:

PEARL pētījumā 5 gadu lietošanas rezultātā ziņots par šādu FABLYN iedarbību uz endometriju.

FABLYN un placebo terapijas grupās sievietēm nekonstatēja atšķirīgu endometrija karcinomas un endometrija hiperplāzijas biežumu.

Lazofoksifēnam konstatēja iespējamu labdabīgu iedarbību uz endometriju: cistiskas endometrija izmaiņas, kas vizualizējamās ar ultraskaņas palīdzību, un histoloģiski labdabīgu cistisku atrofiju (atrofiska endometrija variants), kas palielināja vidējo endometrija biezumu par aptuveni 1,5 mm. Atbilstoši vadlīnijām par sieviešu aprūpi postmenopauzē klīniskajā praksē šo labdabīgo izmaiņu dēļ sievietēm bez asiņošanas no maksts nebija nepieciešama sīkāka izmeklēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pētījuma populācijas apakšgrupā (298 pacientes) tika analizēts endometrija cistisko izmaiņu biežums un endometrija biezums, reizi gadā izmeklējot sievietes transvagināli ar ultraskaņu (TVU), kopumā 3 gadu garumā. Placebo grupā 3 gadu laikā cistisko izmaiņu biežums bija 1,9%, kamēr FABLYN terapijas grupā – 20,4%. Histoloģiskās izmeklēšanas rezultāti visos gadījumos bija labdabīgi. Placebo grupā sievietēm 3 gadu laikā konstatēja endometrija biezuma samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vidēji par 0,7 mm, kamēr FABLYN terapijas grupā sievietēm novēroja endometrija biezuma palielināšanos vidēji par 1,4 mm. Palielināšanos novēroja pēc 12 mēnešiem un 3 gadu laikā tas būtiski nepalielinājās. Dažos gadījumos šīs izmaiņas terapijas laikā izzuda spontāni.

No visām sievietēm, kurām sākotnēji bija dzemde, 34 no 2302 (1,5%) sievietēm FABLYN terapijas grupā ziņoja par histoloģiski labdabīgiem endometrija polipiem, salīdzinot ar 18 no 2309 (0,8%) sievietēm placebo grupā. Pētījuma populācijas apakšgrupā, kurā pēc 3 gadiem notika plānota endometrija histoloģiska izmeklēšana ar TVU (1080 pacientes), 20 gadījumos no 366 (5,5%) FABLYN terapijas grupā un 12 gadījumos no 360 (3,3%) placebo grupā ziņoja par histoloģiski labdabīgiem endometrija polipiem.

Vispārējais maksts asiņošanas biežums bija neliels ( $\leq 2,6\%$  visās terapijas grupās). Par asiņošanu no maksts ziņoja 74 (2,6%) sievietēm FABLYN terapijas grupā un 37 (1,3%) sievietēm placebo grupā. Maksts asiņošanas dēļ terapiju pārtrauca neliels pacientu skaits [FABLYN: 4 (0,1%), placebo: 0].

Histerektomiju skaits FABLYN terapijas grupā (27 no 2302 pacientēm, 1,2%) un placebo grupā (24 no 2309 pacientēm, 1,0%) bija līdzīgs. Lai noteiktu FABLYN ietekmi uz diagnostiskām dzemdes procedūrām (piemēram, histeroskopiju, sonohisterogrammu ar fizioloģiskā šķīduma infūziju, endometrija biopsiju, polipektomiju vai dilatāciju un kiretāžu), tika veikta to sieviešu analīze, kurām netika plānota TVU izmeklēšana (4055 pacientes). FABLYN terapijas grupā novēroja vairāk diagnostisku procedūru (7,0%) salīdzinot ar pacientēm placebo grupā (2,7%). Diagnostiskās dzemdes procedūras FABLYN terapijas grupā tika veiktas biežāk maksts asiņošanas (atbilstoši protokolam) un asimptomātiskas endometrija atradnes dēļ (piemēram, aizdomas par dzemdes polipiem, endometrija sabiezējums).

### Ietekme uz krūts dziedzeriem:

5 gadus ilgā PEARL pētījumā, kurā tika iekļautas 8556 patientes, konstatēja, ka terapija ar FABLYN, salīdzinot ar placebo, samazina invazīva krūts vēža risku par 85% (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (TI 0,04; 0,50)), krūts vēža risku par 79% (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (TI 0,08; 0,55)), estrogēnu receptoru (ER) pozitīva invazīva krūts vēža risku par 83% (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (TI 0,05; 0,57)) un estrogēnu receptoru (ER) pozitīva krūts vēža risku par 81% (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19 (TI 0,07; 0,56)). FABLYN neietekmēja ne ER negatīva, ne ER negatīva invazīva krūts vēža risku. Šie novērojumi apstiprina viedokli par lazofoksifēna iekšējas estrogēnu agonista aktivitātes trūkumu uz krūts dziedzeru audiem.

### Ietekme uz lipīdu metabolismu un kardiovaskulāro risku:

PEARL pētījuma 3 gadus ilgā apakšpētījumā izvērtēja FABLYN ietekmi uz lipīdu profilu; apakšpētījumā tika iekļautas 1014 sievietes postmenopauzē. Salīdzinot ar placebo, FABLYN būtiski samazināja kopējo holesterīnu, ZBL holesterīnu, ar ZBL holesterīnu saistīto apolipoproteīnu B-100 un augsti jutīgo C-reaktīvo olbaltumu (vidējās izmaiņas -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5% attiecīgi); būtiskas ABL un L/ZBL holesterīna izmaiņas, salīdzinot ar placebo, nekonstatēja. Konstatēja statistiski ticamu apolipoproteīna A-1 paaugstināšanos, kas saistīts ar ABL holesterīnu un seruma triglicerīdiem (vidējās izmaiņas pret placebo 6,1% un, attiecīgi, 4,9%).

Pēc 5 gadiem kopējā pētījuma populācijā (N=8556) konstatēja būtisku nopietnu koronāru notikumu biežuma samazināšanos, tai skaitā koronāras nāves, neletāla miokarda infarkta, jaunas išēmiskās sirds slimības, nestabilas stenokardijas ar hospitalizāciju, revaskularizācijas procedūru biežuma samazināšanos. FABLYN terapijas grupā konstatēja 0,51 notikumus/100 pacientgadiem, salīdzinot ar 0,75 notikumiem/100 pacientgadiem placebo grupā (HR 0,68; 95% TI 0,50; 0,93, p= 0.016). Šai pašā pētījumā pēc 5 gadiem FABLYN terapijas grupā nekonstatēja insulta riska palielināšanos, ieskaitot hemorāģisku, išēmisku, embolisku insultu, nespecifisku insulta tipu un pārejošas išēmiskas lēkmes. Konstatēja 0,48 notikumus/100 pacientgadiem placebo grupā un 0,36 notikumus/100 pacientu gadiem FABLYN terapijas grupā (HR = 0,75; 95% TI 0,51; 1,10; p = 0,140).

### Ietekme uz vulvas un maksts atrofiju (VMA):

FABLYN efektivitāte VMA terapijā tika pētīta divos 12 nedēļas ilgos III fāzes pētījumos sievietēm postmenopauzē ar mērenām vai smagām VMA pazīmēm vai simptomiem, neatkarīgi no osteoporozes stāvokļa (pētījumā iekļautas 889 patientes). Abos pētījumos tas samazināja patientes visvairāk apgrūtināšo VMA simptomu smagumu, samazināja maksts pH, samazināja maturācijas (nobriešanas) indeksa (MI) maksts parabazālo šūnu skaitu un paaugstināja MI maksts superficiālo šūnu procentuālo daudzumu. Līdzīgi rezultāti attiecībā par maksts pH un MI iegūti PEARL pētījumā.

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Lazofoksifēna izplatību vērtēja vispārpieņemtos klīniskos farmakoloģijas pētījumos, kuros bija iekļauti 758 pacienti. Populācijas farmakokinētisko analīzi papildina farmakokinētiskie dati par vairāk nekā 2000 sievietēm postmenopauzē, ieskaitot patientes atlasītos osteoporozes klīniskos pētījumos.

### Absorbcija:

Lazofoksifēns lēni uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Maksimālā plazmas koncentrācija tiek sasniegta vidēji 6 stundas pēc devas lietošanas. Ēdiens ar augstu tauku saturu neietekmē lazofoksifēna perorālo biopieejamību. FABLYN var lietot jebkurā diennakts laikā, neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

### Izkliede:

Lazofoksifēna šķīstamais izkļiedes tilpums (V/F) sievietēm postmenopauzē ir apmēram 1350 l.

Lazofoksifēns izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (>99%). Lazofoksifēns saistās gan ar albumīniem, gan ar  $\alpha 1$  – skābajiem glikoproteīniem; tomēr tas neietekmē saistīšanos ar varfarīnu vai propranololu.

#### Metabolisms:

Lazofoksifēna biotransformāciju un izplatību cilvēkam pētīja, perorāli ievadot 14 C-marķētu lazofoksifēnu. Cilvēka organismā lazofoksifēns izteikti metabolizējas. Lazofoksifēnam identificēti pieci metabolisma mehānismi: tiešā glikuronizācija; tiešā sulfatizēšana; feniltetralīna daļas hidroksilēšana (ar sekojošu katehola starpproduktu konjugatīvo metabolismu metilēšanas un glikuronizācijas ceļā); pirolidona gredzena oksidācija un fenilhidroksilācija. Plazmā konstatēti trīs lazofoksifēna metabolīti: tiešie glikuronīda konjugāti, hidroksilēto metabolītu glikuronīdi un metilētie kateholi.

Lazofoksifēna lielāko cirkulējošo metabolītu saistīšanās afinitāte bija vismaz 31 reizi un 18 reizes mazāka nekā lazofoksifēna saistīšanās afinitāte ar estrogēnu receptoriem alfa un, attiecīgi, beta. Tas pierāda, ka šiem metabolītiem nepiemīt lazofoksifēnam raksturīgā farmakoloģiskā aktivitāte. Divi galvenie lazofoksifēna eliminācijas ceļi no sistēmiskās asinsrites ir oksidācija, kas notiek ar vairāku citohromu P450 starpniecību, ieskaitot CYP2D6 un 3A4/5, un lazofoksifēna konjugācija. Lazofoksifēna šķīstamais perorālais klīrenss (CL/F) sievietēm postmenopauzē ir apmēram 6,6 l/st.

#### Eliminācija:

Lazofoksifēna eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 dienas. Lazofoksifēns un tā metabolīti galvenokārt izdalās ar izkārnījumiem, tikai neliela daļa ar aktīvo vielu saistītā materiāla izdalās ar urīna ekskrecijas palīdzību. Pēc perorālas 14 C-marķēta lazofoksifēna šķīduma ordinēšanas cilvēkam pēc 24 dienām izdalījās apmēram 72% radioaktīvās devas (apmēram 66% ar izkārnījumiem un 6% ar urīnu). Mazāk nekā 2% no ievadītās devas izdalījās urīnā neizmainīta lazofoksifēna veidā.

#### Linearitāte/ne-linearitāte:

Lazofoksifēnam ir raksturīga lineāra farmakokinētika plašās devu robežās pēc reizes devas (līdz 100 mg) un pēc atkārtotu devu (līdz 20 mg vienreiz dienā) lietošanas. Lazofoksifēna līdzsvara stāvokļa farmakokinētika saskan ar pieņēmumiem par tā reizes devas farmakokinētiku

Līdzsvara stāvoklī lazofoksifēna eliminācijas pusperiods sievietēm postmenopauzē ir apmēram 6 dienas, 24 stundu dozēšanas intervāla laikā novēro nelielas koncentrācijas svārstības.

#### Bērni:

Lazofoksifēna farmakokinētika bērnu populācijā nav pētīta.

#### Gados vecākas patientes:

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, klīniski nozīmīgas lazofoksifēna farmakokinētikas atšķirības vecuma robežās no 40 līdz 80 gadiem netika konstatētas. Gados vecākām pacientēm nav nepieciešama FABLYN devas pielāgošana.

#### Rase:

Populācijas farmakokinētiskajā analīzē redzamas lazofoksifēna farmakokinētikas atšķirības dažādu rasu grupās netika konstatētas. Šai analīzē tika iekļautas 2049 sievietes postmenopauzē. Procentuālais sadalījums bija šāds: 85,5% baltās rases pārstāves, 8,6% spāņu, 3,4% aziātu un 1,9% afroamerikāņu izcelsmes. I fāzes pētījuma rezultāti japāņiem un baltās rases pārstāvēm bija saskaņā ar populācijas farmakokinētikas analīzi, redzamas atšķirības abu populāciju farmakokinētiskā nekonstatēja.

## Dzimums:

Tā kā FABLYN indicēts vienīgi sievietēm postmenopauzē, dzimuma ietekme uz lazofoksifēna farmakokinētiku netika pētīta.

## Pacientes ar aknu bojājumiem:

Lazofoksifēns, lietots vienreizējas 0,25 mg devas veidā, tika pētīts veselām pacientēm un pacientēm ar vieglu vai mērenu aknu bojājumu. Veselām pacientēm un pacientiem ar vieglu aknu bojājumu (atbilstoši Child-Pugh klasifikācijas A klasei) lazofoksifēna plazmas koncentrācija bija apmēram līdzīga, bet pacientēm ar mērenu aknu bojājumu (atbilstoši Child-Pugh klasifikācijas B klasei) tā bija mēreni paaugstināta (38%), salīdzinot ar veselām pacientēm. Šīs atšķirības netiek vērtētas kā klīniski nozīmīgas. Pacientēm ar vieglu un mērenu aknu mazspēju FABLYN devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientes ar smagu aknu mazspēju nav pētītas (skatīt apakšpunktu 4.4).

## Pacientes ar nieru bojājumiem:

Tā kā mazāk nekā 2% lazofoksifēna izdalās urīnā neizmainītas aktīvās vielas veidā, pētījumi ar nieru mazspējas pacientēm netika veikti. Populācijas farmakokinētikas analizē nekonstatēja klīniski nozīmīgas lazofoksifēna farmakokinētikas atšķirības sievietēm postmenopauzē ar zemu kreatinīna klīrensu 32 ml/min un sievietēm postmenopauzē ar normālu kreatinīna klīrensu. Pacientēm ar vieglu un mērenu nieru mazspēju nav nepieciešama FABLYN devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

## **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Nevienā no veikto testu grupām lazofoksifēns nebija genotoksisks. Divus gadus ilgos kancerogēneses pētījumos, ko veica žurkām ( $\geq 1$  mg/kg/dienā; sistēmiskā iedarbība 7 reizes lielāka par sistēmisko iedarbību pēc 0,5 mg/dienā devas cilvēkam, pamatojoties uz plazmas AUC), novērots nieru tubulārās adenomas un karcinomas gadījumu skaita pieaugums žurku tēviņiem un olnīcu granulomatozo šūnu audzēju skaita pieaugums žurku mātītēm. Līdzīgos 2 gadus ilgos pētījumos ar pelēm ( $\geq 2$  mg/kg/dienā; mazāk par sistēmisko iedarbību pēc 0,5 mg/dienā cilvēkam, pamatojoties uz plazmas AUC), dzīvniekiem biežāk attīstījās virsnieru kortikālā adenoma un karcinoma, sēklinieku intersticiālo šūnu audzēji, labdabīgi un ļaundabīgi olnīcu audzēji, un labdabīgi dzemdes glandulārie polipi. Kaut gan visticamākais visu šo audzēju cēlonis ir grauzējiem specifiski hormonāli mehānismi, taču, vai tie varētu attiekties uz cilvēku, nav īsti skaidrs. Pēc datiem, kas iegūti 3 un 5 gadus ilgušos klīniskos pētījumos ar cilvēkiem, lazofoksifēna lietošanas laikā vēža gadījumu skaits nav lielāks kā placebo grupā.

Teratogēniska lazofoksifēna iedarbība uz žurkām devā līdz 10mg/kg (apmēram 53 reizes pārsniedzot AUC cilvēkam) vai trušiem devā līdz 3mg/kg (zem sistēmiskās iedarbības līmeņa cilvēkam) netika konstatēta. Žurku mātītēm grūsnības laikā ievadot 100mg/kg lielu devu (apmēram 400 reizes pārsniedzot AUC cilvēkam), augļiem biežāk nekā parasti novēroja neizveidotu anālo atveri, hipoplastisku asti, tūsku, locekļu fleksūras, kas saistījās ar paaugstinātu embriofetālo mirstību un vispārēju atpalcību attīstībā. Lazofoksifēna fertilitātes pētījumos ar žurkām devās  $\geq 10$  mg/kg/dienā (apmēram 42 reizes pārsniedzot AUC cilvēkam) novēroja nelielu ietekmi uz žurku tēviņu reproduktīvajām spējām: kopulācijas indeksa, implantācijas vietu un ieņemto augļu skaita samazināšanos. Žurku mātītēm devās  $\geq 0,01$  mg/kg/dienā (zem sistēmiskās iedarbības līmeņa cilvēkam) novēroja samazinātu fertilitāti, pre- un postimplantācijas zudumu palielināšanos, kas samazināja metienu un pagarināja gestāciju. Prenatālos un postnatālos pētījumos ar žurkām devās  $\geq 0,01$  mg/kg/dienā lazofoksifēns aizkavēja un/vai pārtrauca dzemdības, paaugstināja jaundzimušo mirstību dzemdību laikā, traucēja attīstību un samazināja augšanu. Kopumā ietekme uz dzīvnieku reproduktīvo sistēmu un attīstību saskan ar SERM klases raksturojumu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Bezūdens laktoze

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Saulrieta dzeltenais FCF alumīnija laka (E110)

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns

**6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3 Uzglabāšanas laiks**

4 gadi

**6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

**6.5 Iepakojuma veids un saturs**

FABLYN apvalkotās tabletes pieejamas PVH blisteros ar alumīnija folijas pārklājumu vai ABPE pudelēs ar polietilēna/alumīnija foliju klātu polipropilēna korķīti, ko nevar atvērt bērni.

Blistera iepakojumi pa 7, 28 vai 30 tabletēm un pudeles ar 90 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2009.gada 24.februāris

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## **PIELIKUMS II**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Nav piemērojama.

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Vācija

## **B. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms zāļu ieviešanas tirgū jānodrošina riska mazināšanas izglītības programma visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri, kā saigaidāms, nozīmēs FABLYN vai pacientiem, kuriem nozīmēta ultraskaņas izmeklēšana un kuri tiek ārstēti ar FABLYN.

Programmai jābūt gan elektroniskā, gan drukātā formā, kas pēc satura ir identiski.

Programmas materiālus var nodrošināt sekojošos veidos:

- internetā
- CD
- izdrukājot uz papīra

Programmai jāsaturs šāda sekojoša, būtiska informācija:

- par venozās tromboembolijas (VTE) riska palielināšanos FABLYN lietošanas laikā;
- norādījumus ieteikumiem kā mazināt venozo tromboembolijas risku, atbilstoši zāļu aprakstam, iekļaujot FABLYN kontrindikāciju pacientiem ar VTE šobrīd vai anamnēzē;
- FABLYN izraisa morfoloģiskas izmaiņas, īpaši endometrijas cistisku atrofiju, kā rezultātā palielinās endometrijas vidējais biežums;
- pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem, morfoloģiskās izmaiņas, ko izraisis FABLYN, ir labdabīgas un nav nepieciešama turpmāka izmeklēšana, ja vien nav novērota asiņošana no maksts;
- atcauces uz autoritatīvām starptautiskām vadlīnijām par dzemdes novērošanu;
- ārstēšanas pārtraukšanu ar FABLYN un izmeklēšana, ja novēro neskaidru asiņošana no maksts.

Programmā jāiekļauj pilns teksts no zāļu apraksta.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai izglītības programma būtu pieejama ārstiem-patologiem. Šajā programmā jānorāda endometriālās biopsijas skaidrojums sievietēm, kuras tiek ārstētas ar FABLYN. Programmai ir jābūt atbilstoši autoratīvām starptautiskām vadlīnijām un pamatoti ar pierādījumiem, kas publicēti atzītos medicīnas žurnālos.

- **CITI NOSACĪJUMI**

*Farmakovigilances sistēma*

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

*Riska vadības plāns*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildus farmakovigilances pasākumus, sīkāk aprakstītus farmakovigilances plānā, kas, saskaņā ar riska vadības plāna (RVP) 1.4 versiju, pievienots Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī, un veikt atbilstošus RVP papildinājumus, kurus apstiprinājusi CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu, riska vadības sistēmu, atjaunots RVP jāiesniedz vienlaikus ar kārtējo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PSUR).

Papildus atjaunots RVP jāiesniedz

- ja ir saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt spēkā esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska samazināšanas darbības
- 60 dienu laikā, kopš sasniegts nozīmīgs pavērsiens (farmakovigilancē vai riska samazināšanā)
- pēc EMEA pieprasījuma

**PIELIKUMS III**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE BLISTERIEM (30 apvalkotās tabletes)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur lazofoksifēna tartrātu, kas ekvivalents 500 mikrogramiem lazofoksifēna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Iepakojums slēgts Jūsu drošībai.

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

FABLYN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE BLISTERIEM (7 apvalkotās tabletes)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

## **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur lazofoksifēna tartrātu, kas ekvivalents 500 mikrogramiem lazofoksifēna.

## **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

## **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 apvalkotās tabletes

## **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

## **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

## **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Iepakojums slēgts Jūsu drošībai.

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

## **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

## **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

## **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

## **11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH  
Am Bahnhof 2

92289 Ursensollen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

FABLYN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE PUDELEI (90 apvalkotās tabletes)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur lazofoksifēna tartrātu, kas ekvivalents 500 mikrogramiem lazofoksifēna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Iepakojums slēgts Jūsu drošībai.

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

#### **11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

#### **12. REGISTRĀCIJAS NUMURS**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

FABLYN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE BLISTERIEM (28 apvalkotās tabletes)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur lazofoksifēna tartrātu, kas ekvivalents 500 mikrogramiem lazofoksifēna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Iepakojums slēgts Jūsu drošībai.

Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

FABLYN

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
PUDELES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS METODE**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

90 apvalkotās tabletes

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS- 7 tabletes**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Eberth

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**5. CITA**

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS- 30 tabletes**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Eberth

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**5. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS- 28 tabletes**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABLYN 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

lasofoxifene

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Eberth

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**5. CITA**

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

### FABLYN 500 mikrogrami apvakotās tabletes lasofoxifene

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir FABLYN un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms FABLYN lietošanas
3. Kā lietot FABLYN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt FABLYN
6. Sīkāka informācija

### **1. KAS IR FABLYN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

FABLYN lieto osteoporozes ārstēšanai sievietēm pēc menopauses (postmenopauzālā osteoporozē) ar paaugstinātu kaulu lūzumu risku, sevišķi mugurkaula, gūžas un plaukstas kaulos. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par selektīviem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM).

Sievietēm ar postmenopauzālu osteoporozī FABLYN samazina mugurkaula lūzumu (vertebrālu lūzumu) risku un ne-mugurkaula lūzumu (nevertebrālu lūzumu) risku, bet ne gūžu lūzumu.

### **2. PIRMS FABLYN LIETOŠANAS**

#### **Nelietojiet FABLYN šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret lazofoksifēnu vai kādu citu FABLYN sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir vai iepriekš ir bijuši asins recekļi (trombi), piemēram, vēnās, plaušās vai acīs (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija vai tīklenes vēnu tromboze);
- ja Jums ir jebkāda asiņošana no maksts. Tas ārstam jāizmeklē **pirms uzsākt terapiju**;
- ja Jums var iestāties grūtniecība;
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

#### **Īpaša piesardzība, lietojot FABLYN , nepieciešama šādos gadījumos**

- ja **Jums kādu laiku jāievēro gultas režīms**, piemēram, gadījumā, ja Jūs ievieto slimnīcā vai Jums jāpaliek gultā, lai atveseļotos pēc operācijas vai slimības, jo tas var paaugstināt asins recekļu (trombu) rašanās risku (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija vai tīklenes vēnu

tromboze). **Jūsu ārsts var Jums ieteikt pārtraukt terapiju vismaz 3 nedēļas iepriekš.** Terapiju ar FABLYN var atsākt, tiklīdz Jūs atkal spējat pārvietoties; obligāti jākonsultējas ar ārstu;

- ja lietojat FABLYN, Jums daudz jākustas vai regulāri jāvingrina kājas un pēdas, ceļojot lielus attālumus. Tas tāpēc, ka ilgstoši sēžot vienā pozā, var tikt traucēta asins cirkulācija un palielinās recekļu (trombu) veidošanās risks;

Maz ticams, ka FABLYN var izraisīt asiņošanu no maksts. Jebkāda asiņošana no maksts, kamēr Jūs lietojat FABLYN, nav sagaidāma. Jums vajadzētu to pārrunāt ar ārstu.

Zemāk uzskaitīti gadījumi, kad šīs zāles var būt Jums nepiemērotas. **Pirms sākat lietot FABLYN, Jums jākonsultējas ar ārstu:**

- ja Jums ir vai ir bijis krūts vēzis;
- ja Jums ir jebkāda neskaidra krūts patoloģija;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība.

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojuši, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Ja lietojat estrogēnu aizstājterapiju (EAT) vai hormonu aizstājterapiju (HAT), FABLYN var būt Jums nepiemērots.

### **FABLYN lietošana kopā ar uzturu**

FABLYN var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā, ar šķidrumu vai bez tā.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

FABLYN ir paredzēts tikai sievietēm pēc menopauzes, sievietes, kurām var iestāties grūtniecība, nedrīkst lietot šīs zāles.

Nelietojiet FABLYN, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jo zāles var izdalīties krūts pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav veikti pētījumi, lai noskaidrotu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nav zināms, ka FABLYN ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Svarīga informācija par kādu no FABLYN sastāvdaļām**

FABLYN satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukuru nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. KĀ LIETOT FABLYN**

Vienmēr lietojiet FABLYN tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Parastā deva ir viena tablete dienā.

Norijiet tableti veselu. Jūs varat lietot tableti ēšanas laikā vai tukšā dūšā.

Ja vēlaties, varat uzdzert ūdeni vai jebkādu citu dzērienu pēc Jūsu izvēles.

FABLYN lietošanas laikā Jūsu ārsts var Jums ieteikt uztura bagātināšanai lietot kalciju un D vitamīnu, ja ārsts uzskatīs, ka to daudzums uzturā ir nepietiekams.

#### **Ja esat lietojis FABLYN vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojusi vairāk tablešu nekā noteikts, pastāstiet savam ārstam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot FABLYN**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet nākamo tableti un turpiniet, kā iepriekš.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot FABLYN**

Pirms FABLYN lietošanas pārtraukšanas Jums jākonsultējas ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, FABLYN var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums blakusparādību, ko novēroja klīniskos pētījumos, bija vieglas.

Šīs blakusparādības var būt sastopamas ar noteiktu biežumu, kuras ir izteiktas kā:

- Ļoti biežas blakusparādības- novēro vairāk nekā 1 lietotājam no 10
- Bieži- novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100
- Retāk- novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 1000
- Reti – novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 10000
- Nav zināmi- biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

#### **Ļoti biežas blakusparādības:**

- muskuļu krampji.

#### **Biežas blakusparādības:**

- karstuma viļņi;
- aizcietējums;
- spiediena sajūta vēdera lejasdaļā;
- izdalījumi no maksts;
- pārmērīga svīšana.

#### **Retāk novērotas blakusparādības:**

- urīnceļu infekcija, dedzināšana urinācijas laikā, neatliekama vajadzība urinēt, urīna nesaturēšana;
- sāpes vai spiediena sajūta vēderā, sāpes krastos, sprandā, locītavās vai krūtīs;
- nogurums, patoloģiska vai pārmērīga asiņošana, parasti no deguna;
- diabēts (raksturīgie simptomi ir stipras slāpes, bieža urinācija);
- dedzināšanas sajūta, reibonis, nejutīgums, atmiņas traucējumi, kustību traucējumi vai daļējs kustību zudums ekstremitātēs, galvassāpes, nemierīgo kāju sindroms (nepārvarama tieksme kustināt kājas, lai pārvarētu nepatīkamas sajūtas);
- patoloģiska vai neregulāra sirdsdarbība, paātrināta sirdsdarbība;
- plaukstu, roku, pēdu vai kāju tūska, sāpes ekstremitātēs;

- klepus, apgrūtināta elpošana, aizlikts deguns, iesnas;
- sausa mute, vēdera uzpūšanās (palielināts gaisa vai gāzu daudzums kuņģī vai zarnās), sāpes vēderā;
- sausas acis, matu izkrišana, ādas izsitumi, svīšana naktī, nieze, karstuma sajūta, svara pieaugums;
- krūšu palielināšanās, sāpes krūtīs, asiņošana no maksts, dzimumorgānu nieze

#### **Reti novērotas blakusparādības:**

- ausu, acu, elpceļu vai ādas infekcija, caureja, asinis izkārnījumos;
- apetītes izmaiņas
- murgaini sapņi, garastāvokļa svārstības
- reibonis, izmainīta garšas sajūta, krampju lēkmes, migrēna, nespēks kājās un rokās, sāpes krustu lejasdaļā, sēžas muskuļos un/vai dažādās kāju un pēdu daļās, parasti vienā ķermeņa pusē;
- redzes traucējumi, sāpes acīs, nieze acīs, pietūkuši acu plakstiņi, acu apsārtums, sāpes ausīs;
- lūpu bojājumi, zarnu darbības traucējumi, rīšanas grūtības, čūlas mutes dobumā, grēmas, sāpes mutes dobumā, sāpes anālajā apvidū;
- dzelte (dzeltena āda un dzeltenīgu acu baltumi), aknu funkcijas testu izmaiņas;
- sausa āda, neparasta matu struktūra, nagu bojājumi, ādas izsitumi, ādas krāsas izmaiņas - āda kļūst tumšāka, pirkstu formas izmaiņas, ādas bojājumi;
- sāpīga urinācija, asinis urīnā;
- izdalījumi no krūts dziedzeriem, mezgliņi krūts dziedzeros, sāpes makstī, varikozas vēnas;
- palēnināts pulss pēdās, zilumi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

## **5. KĀ UZGLABĀT FABLYN**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot FABLYN pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera, pudelītes vai kastītes pēc "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu..

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

## **6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**

### **Ko FABLYN satur:**

- Aktīvā viela ir lazofoksifēns (lasofoxifene). Katra apvalkotā tablete satur lazofoksifēna tartrāta, kas atbilst 500 mikrogramiem lazofoksifēna (lasofoxifene).
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens laktoze; mikrokristāliskā celuloze; kroskarmelozes nātrija sāls; koloidālais bezūdens silīcija dioksīds; magnija stearāts; saulrieta dzeltenais FCF alumīnija laka (E110); hipromeloze; laktozes monohidrāts; titāna dioksīds (E171) un triacetīns.

### **FABLYN ārējais izskats un iepakojums**

FABLYN tabletes ir trīsstūrveida, persiku krāsas apvalkotās tabletes ar marķējumu "Pfizer" vienā pusē un "OPR 05" otrā pusē.

Tabletes atrodas blistera iepakojumos, kas satur 7, 28 vai 30 tabletes, un pudelītēs, kas satur 90 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Vācija.

Ražotājs ir Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Vācija.

## **Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas