

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha lasofoxifene tartrate, ekwivalenti għal 500 mikrogramma lasofoxifene.

Sustanza mhux attiva: Kull pillola miksija b'rita fiha 71.34 mg lattosju.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma trijangulari, ta' kulur il-hawha, b'"Pfizer" immarkata fuq naħa waħda u "OPR 05" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

FABLYN huwa indikat għall-kura tal-osteoporozzi f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa li jkollhom riskju akbar ta' xi ksur. Gie ppruvat tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' ksur vertebrali u dak mhux vertebrali, iżda mhux fl-inċidenza ta' ksur tal-ġenbejn (ara sezzjoni 5.1).

Meta jkun qiegħed jiġi deċiż li mara li tkun għaddiet mill-menopawsa għandha tinghata FABLYN jew terapiji oħra, inklużi l-estrogeni, wieħed għandu jqi is-sintomi tal-menopawsa, l-effett fuq it-tessuti tal-utru u tas-sider, u riskji u benefiċċji kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Adulti (nisa li jkunu diġà għaddew mill-menopawsa):

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 500 mikrogramma kuljum.

Il-pillola tista' titteħed fi kwalunkwe hin tal-ġurnata u ma jaffetwax jekk din titteħid ma' l-ikel u max-xorb jew waħidha.

Jekk il-pazjenta ma tkunx qiegħda tiehu kalċju u vitamina D daqs kemm sippost tiehu f'ġurnata, għandu jiżdied mad-dieta suppliment tal-kalċju u/jew tal-vitamina D. Nisa li jkunu diġà għaddew mill-menopawsa għandhom bżonn medja ta' 1,500 mg/kuljum ta' kalċju elementari. L-ammont irrakkomandat ta' vitamina D hu ta' 400-800 IU kuljum.

Tfal u adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena:

FABLYN mhux indikat għall-ebda użu fit-tfal u l-adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena peress li dan il-prodott mediċinali huwa indikat biss għall-użu min-nisa li diġà għaddew mill-menopawsa. Għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2).

Nisa anzjani (65 sena u akbar):

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fil-każ ta' pazjenti nisa li huma anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### Insuffiċjenza tal-fwied:

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-fwied minn hafifa sa moderata (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lasofoxifene ma ġewx evalwati f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-fwied li kellhom riżultati tat-test tal-funzjoni tal-fwied > 1.5 ULN; għalhekk, FABLYN għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

#### Insuffiċjenza renali:

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali hafifa jew moderata (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lasofoxifene ma ġewx evalwati f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali severa; għalhekk, FABLYN għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Minhabba li l-proċess tal-marda huwa min-natura tiegħu kroniku, FABLYN huwa intenzjonat għal użu fit-tul (ara sezzjoni 5.1).

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pazjenta tbatu jew ġieli batiet fil-passat b'każijiet ta' trombo-emboliżmu fil-vini, li jinkludu trombożi tal-vini l-fondi, emboliżmu pulmonari u trombożi tal-vina tar-retina.

Ħruġ ta' demm mill-utru li m'hemmx spjegazzjoni għalih.

Tqala u treddiġh: FABLYN huwa indikat biss għall-użu min-nisa li diġà għaddew mill-menopawsa. M'għandux jittiehed min-nisa li għad jista' jkollhom it-tfal, min-nisa tqal jew li jkunu qegħdin iredgħu (ara sezzjoni 4.6).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

Fil-provi kliniċi, nisa kkurati b'FABLYN kellhom riskju akbar ta' każijiet ta' trombo-emboliżmu fil-vini (trombożi tal-vini l-fondi u emboliżmu pulmonari) meta pparagunati mal-plaċebo. Jistgħu jsehhu wkoll tipi oħra ta' każijiet ta' trombo-emboliżmu fil-vini. It-tromboflebite superfiċjali, li hi każ inqas serju, ġiet irrappurtata b'mod aktar frekwenti b'FABLYN meta pparagunat mal-plaċebo. Għandu jiġi kkunsidrat il-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċju fil-każ ta' pazjenti li huma f'riskju li jkollhom każijiet ta' trombo-emboliżmu ta' kwalunkwe etjoloġija (ara sezzjoni 4.3 u 4.8). Minhabba li meta persuna ma tkunx tista' tiċċaqlaq, jiżdied ir-riskju ta' każijiet ta' trombo-emboliżmu, u dan indipendentement mit-terapija li tkun qiegħda tiegħu, FABLYN għandu jitwaqqaf mill-inqas 3 ġimgħat qabel, u matul il-perjodu twil li fih persuna ma tkunx tista' tiċċaqlaq (eż., il-perjodu ta' wara operazzjoni li fih pazjenta tkun qiegħda tistrieħ biex terġa' tiegħu saħħitha, perjodu twil li fih pazjenta jkollha toqgħod tistrieħ fis-sodda minhabba raġunijiet ta' saħħa), u t-terapija għandha titkompla biss wara li l-pazjenta tkun terġa' tista' timxi. Barra minn hekk, nisa li jkunu qegħdin jieħdu FABLYN għandhom jiġu avvzati biex jiċċaqlaqu minn posthom u jippassiġġaw kull tant hin meta jkunu qegħdin jivjaġġaw fit-tul.

Bhal ma hu klinikament indikat, kwalunkwe ħruġ ta' demm mill-vaġina li m'hemmx spjegazzjoni għalih, għandu jiġi investigat. Gruppi li kienu qegħdin jingħataw FABLYN u gruppi li kienu qegħdin jingħataw il-plaċebo kellhom inċidenzi simili ta' iperplasija tal-endometriju u ta' kanċer fl-endometriju (ara sezzjoni 5.1).

Lasofoxifene ġie assoċjat ma' effetti beninni tal-endometriju. F'xi suġġetti, dawn kienu jinkludu inċidenza akbar ta' ħruġ ta' demm żejjed mill-vaġina, kif ukoll bidla fiċ-ċesti tal-endometriju li dehret fl-eżami ultrasoniku u atrofiya istoloġika beninna taċ-ċesti (varjant tal-atrofiya tal-endometriju). Dawn iċ-ċesti misjuba kkaġunaw żieda fil-ħxuna medja tal-endometriju ta' bejn wieħed u iehor 1.5 mm.

B'konsegwenza ta' dawn l-effetti beninni, kien hemm ammont akbar ta' pazjenti kkurati b' FABLYN li għaddew minn proċedura dijanjostika tal-utru meta pparagunati mal-pazjenti li kienu qegħdin jinghataw il-plaċebo fil-prova PEARL (ara sezzjoni 5.1). Madanakollu, fil-prattika klinika (skont il-linji gwida għal nisa li diġà għaddew mill-menopawsa) dawn ir-riżultati beninni ma jgħolqux il-ħtieġa ta' aktar evalwazzjoni f'nisa li ma jkollhomx hrug ta' demm mill-vaġina, u dan peress li r-riskji tal-proċeduri dijanjostiċi tal-utru f'nisa li ma jurux sintomi huma akbar mill-benefiċċji li jista' jkun hemm. Meta jkunu qegħdin jevalwaw l-istologija tal-endometriju, il-patologi għandhom jiġu mgħarrfa meta pazjenta tkun ħadet lasofoxifene fil-passat, u dan biex tiġi assigurata dijanjosi preċiża tal-atrofija beninna taċ-ċesti meta din il-kundizzjoni tkun preżenti.

L-użu flimkien ta' FABLYN u terapija sistemika bl-estrogen jew bl-ormoni ma ġiex studjat, u għalhekk l-użu ta' FABLYN u estrogeni sistemiċi fl-istess waqt mhuwiex irrakkomandat.

FABLYN ma ġiex studjat f'nisa li diġà kellhom kanċer tas-sider. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu tiegħu flimkien ma' aġenti użati fil-kura tal-kanċer tas-sider meta jkun għadu fil-bidu tiegħu jew fi stadju avanzat. Għalhekk, FABLYN għandu jintuża għall-kura tal-osteoporozzi biss wara li tkun spiċċat tinghata l-kura għall-kanċer tas-sider, inkluża t-terapija awżiljari.

Kwalunkwe anormalità fis-sider li ssehh matul it-terapija b'FABLYN għandha tiġi investigata. FABLYN ma jeliminax ir-riskju tal-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 5.1).

FABLYN jista' jżid l-inciċdenza tal-fwawar tal-menopawsa u mhuwiex effettiv fit-tnaqqis tal-fwawar tal-menopawsa assoċjati man-nuqqas tal-estrogeni. F'xi pazjenti li ma jurux sintomi, il-fwawar tal-menopawsa jistgħu jibdeu meta tinbeda t-terapija.

Informazzjoni klinika limitata eżistenti tissuġġerixxi li lasofoxifene jista' jkun assoċjat ma' zieda kbira fit-trigliceridi fis-serum f'pazjenti li diġà kellhom ipertrigliceridemija kkawżata mill-estrogeni mittiehed mill-ħalq (> 5.6 mmol/l). Fil-każ ta' pazjenti li diġà kellhom din il-kundizzjoni fil-passat, il-livelli ta' għom tat-trigliceridi fis-serum għandhom jiġu monitorjati waqt li huma jkunu qegħdin jiehdu lasofoxifene

Lasofoxifene jehel ħafna mal-proteini, jitneħħa fil-biċċa l-kbira tiegħu permezz tal-metaboliżmu u x'aktarx li jiċċirkola mill-intestina għall-fwied u lura għall-intestina (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' FABLYN ma ġewx evalwati f'pazjenti li kellhom riżultati tat-test tal-funzjoni tal-fwied > 1.5 ULN; għalhekk, FABLYN għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' FABLYN ma ġewx evalwati f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali severa; għalhekk, FABLYN għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 5.2).

FABLYN fih il-lattosju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' nuqqas ta' tolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew li l-musrana ż-żgħira tagħhom ma tassorbix kif sippot il-glukosju-galactose, m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

#### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Minhabba n-nuqqas ta' effetti ta' rilevanza klinika ta' cholestyramine (anion exchange resin), fluconazole (impeditur tas-CYP2C9), ketoconazole (impeditur tas-CYP3A4/5) u paroxetine (impeditur tas-CYP2D6) fuq il-farmakokinetika ta' lasofoxifene, x'aktarx li anion exchange resin ohra u impedituri ohra ta' dawn l-iżoformi CYP ma jipproduċux tibdil fl-esponiment ta' FABLYN li hu ta' rilevanza klinika, u m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

It-tneħħija ta' lasofoxifene tista' tiżied f'pazjenti li jiġu kkurati kronikament b' indutturi ta' CYP3A4 u UGTs (eż, phenytoin, carbamazepine, barbiturati u l-fexfiex tar-raba' (St John's Wort)) u dan iwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fissi u jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja.

*Ketoconazole* – Ketoconazole, l-impeditur qawwi ta' CYP3A4/5, zied l-esponiment sistemiku ta' lasofoxifene b'20%, li mhux meqjus bhala li hu klinikament rilevanti.

*Paroxetine* – Paoxetine, l-impeditur qawwi ta' CYP2D6, zied l-esponiment sistemiku ta' lasofoxifene b'35%, li mhux meqjus bhala li hu klinikament rilevanti.

Impedituri tal-pompa tal-protoni – M'hemmx informazzjoni dwar l-effett tal-ghoti ta' impedituri tal-pompa tal-protoni (PPIs) flimkien ma' lasofoxifene; għalhekk, l-użu ta' dawn l-agenti flimkien ma' lasofoxifene għandu jiġi kkunsidrat b'kawtela.

Fi studji kliniċi, lasofoxifene ma biddilx il-metabolizmu ta' dextromethorphan (substrat ta' CYP2D6) u chlorzoxazone (substrat ta' CYP2E1) jew il-farmakokinetika ta' warfarin (substrat ta' CYP2C9), methylprednisolone (substrat ta' CYP3A4) jew digoxin (substrat ta' glikoproteina P-MDR1). Għalhekk, x'aktarx li FABLYN ma jbidilx il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li jitnehhew mill-ġisem billi jiġu metabolizzati permezz ta' dawn l-izoformi CYP, jew billi jiġu trasportati permezz ta' glikoproteina P-MDR1.

*Warfarin* - Lasofoxifene ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' R- u S- warfarin. Il-medja tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) tal-AUC u l-valur massimu tal-INR wara li nġhatat doża wahda ta' warfarin flimkien ma' lasofoxifene, kienu ta' bejn wiehed u iehor 8% u 16% inqas, rispettivament, milli kienu wara li nġhata warfarin wahdu. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa bhala li għandhom rilevanza klinika.

#### **4.6 Tqala u treddigh**

Tqala

FABLYN huwa indikat biss għall-użu min-nisa li diġà għaddew mill-menopawsa. FABLYN m'għandux jittiehed min-nisa li jkun għad jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx biżżejjed tagħrif mill-użu ta' lasofoxifene fuq nisa tqal. Studji li saru fuq l-annimali urew tossiċità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem għadu mhuwiex magħruf.

Treddigh

FABLYN huwa indikat biss għall-użu min-nisa li diġà għaddew mill-menopawsa. FABLYN m'għandux jittiehed waqt li mara tkun qiegħda tredda' (ara sezzjoni 4.3). Għadu mhuwiex magħruf jekk lasofoxifene johroġx mal-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali urew li lasofoxifene johroġ mal-halib tas-sider.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

FABLYN m'għandu l-ebda effett magħruf fuq il-hila li ssuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Is-sigurtà ta' FABLYN fil-kura tal-osteoporozzi ġiet evalwata fi prova klinika kbira (8,556 pazjenta) multinazzjonali ta' Fażi 3 dwar il-ksur, li kienet double-blind, randomized, u kontrollata bil-placebo (l-istudju PEARL). It-tul tal-kura f' nisa li diġà għaddew mill-menopawsa kien ta' 60 xahar, 2,852 pazjenta ġew randomized u nġhataw FABLYN u 2,852 pazjenta ġew randomised u nġhataw il-placebo.

F'dan l-istudju, 12.9% tan-nisa kkurati b' FABLYN u 12.3% tan-nisa kkurati bil-placebo waqqfu t-trattament minhabba effetti avversi.

Każijiet ta' trombo-emboliżmu fil-vini: L-aktar reazzjoni avversa serja relatata ma' FABLYN kienet il-VTE (trombozi tal-vini l-fondi, emboliżmu pulmonari, u trombozi tal-vina tar-retina). Matul 5 snin

ta' osservazzjoni ta' wara l-kura, 37 mara li kienu kkurati f'FABLYN (1.3%, jew 2.90 kull 1,000 sena ta' pazjenta) kellhom VTE meta pparagunati ma' 18-il mara li kienu kkurati bil-plaċebo (0.6%, jew 1.41 kull 1,000 sena ta' pazjenta), u l-proporzjon tal-periklu kien ta' 2.06 (95% IK: 1.17, 3.61).

Kif ġie osservat ukoll fil-każ ta' mediċini oħra, modulaturi selettivi tar-reċetturi tal-estrogeni (SERM) oħra, fl-istudju PEARL ġie osservat tnaqqis żgħir (ta' bejn wiehied u iehor 4%) fl-ghadd tal-pjastrini f'pazjenti li kienu kkurati b'lasofoxifene

Reazzjonijiet avversi komuni li kienu meqjusa bhala relatati mat-terapija b'FABLYN kienu spażmi fil-muskoli, fwawar tal-menopawsa u tnixxija mill-vaġina. L-ispazmi fil-muskoli deħru f'madwar pazjenta waħda minn 9 pazjenti. Il-fwawar tal-menopawsa deħru f'madwar pazjenta waħda minn 11-il pazjenta, u ġew irrappurtati l-aktar matul l-ewwel 6 xhur tal-kura. It-tnixxija mill-vaġina deħret f'madwar pazjenta waħda minn 26 pazjenta.

Is-sigurtà ta' FABLYN fil-kura tal-osteoporozzi ġiet evalwata wkoll fi prova ta' Fażi 2 kontrollata bil-plaċebo fuq nisa Ġappuniżi, Koreani u Tajwaniżi. It-tul tal-kura f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa kien ta' 12-il xahar, 124 ġew esposti għal FABLYN u 125 ġew esposti għall-plaċebo. Fi 3.2% tan-nisa li kienu kkurati b'FABLYN u 8.0% tan-nisa li kienu kkurati bil-plaċebo it-terapija twaqqfet minhabba effetti avversi li deħru.

Tabella 1 fiha lista ta' reazzjonijiet avversi li deħru fiż-żewġ provi kliniċi li saru fuq il-kura tal-osteoporozzi, u li sehhew f'incidenza akbar mill-plaċebo.

Ħafna mir-reazzjonijiet avversi li deħru matul l-istudji kienu ħfief, u b' mod ġenerali ma wasslux għat-twaqqif tat-terapija.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi u l-frekwenza ((komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ) u rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ )). F'kull sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi u frekwenza, l-effetti avversi mhumiex imnizzla skont is-serjetà tagħhom iżda skont ordni alfabetika.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi tal-kura tal-osteoporozzi kontrollati bil-plaċebo aktar fin-nisa kkurati b'FABLYN milli f'dawk ikkurati bil-plaċebo**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Candidiasis fil-vaġina, infezzjoni fil-vaġina, infezzjoni fis-sistema urinarja, infjammazzjoni tal-vulva u tal-vaġina
<i>Rari:</i>	Artrite infettiva, bronkite, candidiasis fil-ġenitali, ċellulite, furunklu, herpes simplex fl-ghajnejn, impetigo, infezzjoni tal-fungu, infjammazzjoni ta' l-għonq ta' l-utru, infjammazzjoni tad-divertikulu, labirintite, pajelonefrite, pajometra
<b>Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Fibroma, leiomyoma tal-utru
<i>Rari:</i>	Emangjoma, fibroma fis-sider, lewkimja limfoċitika kronika, lejomajoma, naevus melanoċitiku, neoplażma, neoplażma benign tas-sider, neoplażma fis-sistema riproduttiva tan-nisa, neoplażma malinn tal-fwied, neoplażma tal-endometriju, tumor benign fil-paratirojdi, tumor multiplu malinn tal-mudullun tal-ghadam
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Anemija, makroċitosi, trombocitopenija
<i>Rari:</i>	Anemija megaloblastika, ipokromasja
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
<i>Rari:</i>	Allerġija marbuta ma' l-istaġuni
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
<i>Rari:</i>	Iperparatirojdiżmu

<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Dijabete mellitus
<i>Rari:</i>	Anoressija, dijabete mellitus tat-2 tip, ipertrigliceridemija, ipoalbuminemija, ipofosfatimija, tnaqqis fl-aptit, tetanja, zieda fl-aptit
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
<i>Rari:</i>	Cyclothymic disorder, holm anormali
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Infart ċerebrali, senzazzjoni ta' hruq, sindromu ta' nuqqas ta' kwiet fir-riglejn, ugiġh ta' ras
<i>Rari:</i>	Amnesija, dimenzja tat-tip tal-marda Alzheimer, disgewsja, emigranja, emigranja b' sintomi li wiehed iħosshom qabel attakk tal-epilessija, epilessija, idroċefalu, ipogewsja, kompressjoni tan-nervituri, marda tan-nerv tac-caqliq, paresi, presinkope, sturdament assocjat mal-pożizzjoni tal-gisem, telf tal-memorja, ugiġh ta' ras saskulari, xjatika
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Ghajnejn xotti
<i>Rari:</i>	Afakia, diġenerazzjoni tal-makula, disturbi fil-vista, disturbi vaskulari fir-retina, emorraġija fil-konguntiva, emorraġija fl-ghajnejn, hakk fl-ghajnejn, id-daqs tal-habba tal-ghajnejn mhux l-istess, ikkawżata minn akkumulazzjoni ta' ilma, iperimija fl-ghajnejn, iperimija tal-konguntiva, korjoretinopatija, nefha fl-ghotjien tal-ghajnejn kerato konguntivite, retinopathy, tinqala ir-retina, tnaqqis fl-akutezza tal-vista
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
<i>Rari:</i>	Disturbi fin-naħa ta' ġewwa tal-widna, skonfort fil-widnejn, vertigo kkawżat mill-pożizzjoni
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Palpitazzjonijiet, takikardija
<i>Rari:</i>	Attakk tal-qalb, cor pulmonale, ekstrasistoli supraventrikulari, inkompetenza tal-valvola tal-qalb magħmula minn tliet segmenti trijangulari, kardiomegalija, sinus arrest
<b>Disturbi vaskulari</b>	
<i>Komuni:</i>	Fwawar tal-menopawża
<i>Mhux komuni:</i>	Flebite, fwawar, tromboflebite, tromboflebite superfiċjali, trombozi tal-vini l-fondi, waqfien ta' ċirkolazzjoni fil-vini
<i>Rari:</i>	Anewriżma tal-aorta, disturbi fil-kapillari, ematoma, emboliżmu, emorraġija, ikkaġunat minn astruzzjoni fl-arterji, l-aktar fir-riglejn, limfotasi, marda ta' sadd tal-arterji, stenosi vaskulari, trombozi, trombozi fil-vini, trombozi fil-vini tad-dirghajn u tar-riglejn, ugiġh li jieqaf u jerga' jibda l-hin kollu bħal ta' bughawwieġ
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Emboliżmu pulmonari, rinite allergika, soġhla
<i>Rari:</i>	Granuloma pulmonari, mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, rinite vasomotorja
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
<i>Komuni:</i>	Stitikezza
<i>Mhux komuni:</i>	Gass fl-istonku, gastrite, ħalq xott, sindromu tal-musrana sensitiva (IBS), ugiġh addominali, ugiġh fin-naħa ta' fuq taż-żaqq, ugiġh fin-naħa ta' isfel taż-żaqq
<i>Rari:</i>	Disfaġija, duwodenite, fissura anali, ftuq ingwinali, keilite, keilosi, kolite bl-ulċeri, osefaġite, polipa fir-rektum, polipi fl-istonku, sensitività addominali, skonfort fl-istonku, spażmu anali, tigrih fil-ħalq, ugiġh fil-ħalq, ulċera duwodenali, ulċera fir-rektum
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Kolelitiasi, stejatozi tal-fwied

<i>Rari:</i>	Disturbi fil-fwied, epatite, ġebbla fil-marrara, koleċistite, suffejra
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
<i>Komuni:</i>	Iperidrosi
<i>Mhux komuni:</i>	Alopeċja, eritema, ħakk, ħruġ ta' ġħaraq bil-lejl
<i>Rari:</i>	Angjoedema, feriti fil-ġilda, disturbi fid-dwiefer, ġilda xotta, ħakk imxerred ma' partijiet differenti tal-ġisem, irritazzjoni fil-ġilda, mod mhux tas-soltu ta' kif jinhass ix-xagħar, nefha fil-ġilda kkawżata minn akkumulazzjoni ta' ilma, onikoclassi, raxx li jqabbdek il-ħakk, pigmentazzjoni eċċessiva fil-ġilda, raxx maculo-papulari, reazzjoni ta' fotosensittività, rosacea, urtikarjaa
<b>Disturbi musko-skeltrali, tat-tessut konnettiv u disturbi tal-ghadam</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Spažmi fil-muskoli
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremità, uġiġħ fl-ghonq
<i>Rari:</i>	Artrite rewmatika, artropatija, bursite, caqliq involontarju fil-muskoli, clubbing, coccydynia, contracture fl-estremittajiet, dactylitis, ebusija tal-ġogi, eksostosi, emartrosi, kontrazzjoni tal-muskoli, kostokondrite, periartrite, sindromu rotator cuff, skonfort muskolu-skeltrali, tenosinovite, uġiġħ fix-xedaq
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Disturbi fl-uretra, għall-urinazzjoni, għamil tal-awrina frekwenti ħafna matul il-ġurnata, inkontinenza, qawmien bil-lejl, urinazzjoni b'urgenza
<i>Rari:</i>	Bużżieqa tal-awrina ipertonika, disturbi fis-sistema urinarja, emorraġija fl-uretra, haġra fil-bużżieqa tal-awrina, iperkalċurja, polipi fil-bużżieqa tal-awrina, sklerosi tal-kliewi
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
<i>Komuni</i>	Cystocele, disturbi fil-vagiġna, disturbi fl-endometriju, ipertrofija tal-endometriju* (ħxuna sonografika tal-endometriju), qarnita fl-utru, tnixxija mill-vagiġna
<i>Mhux komuni:</i>	Akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-utru, colpocele, displasja ċervikali, disturbi fis-sider tan-nisa, disturbi fl-ghonq tal-utru, ebusija fis-sider, emorraġija ġenitali, emorraġija ta' wara l-menopawsa, emorraġija vaginali, erożjoni ċervikali tal-utru, ħakk fil-vulva u l-vagiġna, iperplasija tal-endometriju** (skont rapporti tal-investigazzjonijiet), l-utru johroġ barra minn postu, polipi ċervikali, prolaps vaginali, rectocele, tnixxija anormali tad-demmm mill-ġuf, tnixxija ġenitali, uġiġħ fis-sider
<i>Rari:</i>	Adenomajosi, ċestu adnexa uteri, ċesti fit-tubu fallopjan, disturbi fil-bżiežel, disturbi fil-vulva, emorraġija fl-utru, fibrozi fiss-sider, ħakk fil-ġenitali, infjammazzjoni fil-vagiġna, kongestjoni fil-ħajt tal-vagiġna, mass fl-utru, massa adnexa uteri, metaplasija ċervikali skwamuża fl-utru, sider kongestjonat bid-demmm, taħfir fil-vagiġna, tiċrit fil-perinew, tkabbir tal-klitoride, tnixxija mis-sider, uġiġħ fil-bżiežel, uġiġħ fil-vagiġna, vini varikużi fil-vulva
<b>Disturbi kongenitali, familjari u ġenetiċi</b>	
<i>Rari:</i>	Formazzjoni difettuża tal-vini
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
<i>Komuni:</i>	Rispons terapewtiku mhux mistenni
<i>Mhux komuni:</i>	Għeja, nefha qrib is-superfiċje tal-ġisem ikkawżata minn akkumulazzjoni ta' ilma, thoss is-shana, uġiġħ fis-sider
<i>Rari:</i>	Infjammazzjoni, ipertermija, mass, nefha fil-ġisem ikkawżata minn akkumulazzjoni ta' ilma, polipi, skonfort fis-sider, thossok qisek fis-sakra
<b>Investigazzjonijiet</b>	
<i>Komuni:</i>	Żieda fl-aspartate aminotransferase
<i>Mhux komuni:</i>	Smear tal-ghonq ta' l-utru anormali, zieda fil-piż, zieda fit-transaminases, zieda fl-alanine aminotransferase, zieda tal-glukożju fid-demmm
<i>Rari:</i>	Krejinina fid-demmm anormali, l-antiġen tal-wiċċ tal-epatite B pożittiv, mewġa T tal-elettrokardjogram anormali, preżenza tad-demmm fl-awrina, riżultat tal-eżami ultrasoniku



	tal-ovarji anormali, riżultat tal-eżami ultrasoniku tas-sider anormali, tnaqqis fid-densità tal-ghadam, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, tnaqqis fil-pedal pulse, tnaqqis fl-ghadd tal-pjastrini fid-demm tnaqqis fl-albumina fid-demm, X-ray anormali tas-sider, zieda fil- 5' nucleotidase, zieda fil-gamma-glutamyltransferase, zieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa zieda fit-trigliceridi fid-demm
<b>Korriment u avvelenament</b>	
<i>Rari:</i>	Korriment fid-dirgħajn u r-riglejn, korriment fil-ġenitali, korriment fit-tessuti rotob, korriment skeletriku, ksur fl-ispina, ksur tas-snien, ksur vertebrali toraċiku, sliħ

\* Ipertrufija tal-endometriju hija terminoloġija tad-dizzjunarju MedDRA li tirrappreżenta r-riżultati dwar il-hxuna sonografika tal-endometriju

\*\* Effetti tal-iperplasija tal-endimetriju bbażati fuq rapporti tal-investigazzjonijiet mhux fuq ir-riżultati tal-istopatoloġija, u ma kinux jirrikjedu konferma istoloġika.

#### 4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva b'FABLYN ma ġie rrapportat.

Lasofoxifene ingħata lil nisa li diġà għaddew mill-menopawsa permezz ta' dozi singoli sa 100 mg (200 darba aktar mid-doża rrakkomandata) u permezz ta' dozi multipli sa 10 mg/kuljum (20 darba aktar mid-doża rrakkomandata) għal massimu ta' sena mingħajr ma kien hemm reazzjonijiet avversi serji li huma relatati mad-dożaġġ.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal FABLYN. F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jinbnew miżuri ġenerali ta' appoġġ skont is-sinjali u s-sintomi tal-pazjenta.

### 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

#### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Modulatur Selettiv tar-Riċetturi tal-Estroġenu (SERM), Kodiċi ATC: {not yet assigned}

It-tnaqqis fil-livelli tal-estroġenu wara l-menopawsa jew wara operazzjoni fejn jitneħħa ovarju wiehed jew it-tnejn, iwasslu għal telf tal-ghadam b'ritmu mgħaġġel minhabba zieda fl-immudellar mill-ġdid tal-ghadam, fejn l-assorbiment mill-ġdid jeċċedi l-formazzjoni tal-ghadam. Iż-zieda fl-immudellar tal-ghadam tikkawża tnaqqis fl-ghadam b'ritmu mgħaġġel minhabba l-fatt li ż-zieda fil-formazzjoni tal-ghadam li ssir, biex tagħmel tajjeb għat-telf tal-ghadam, ma tkunx biżżejjed biex toħloq bilanċ maż-zieda fl-assorbiment mill-ġdid tal-ghadam. F'xi nisa, dawn il-bidliet eventwalment iwasslu għal tnaqqis fil-massa tal-ghadam, għall-osteoporozzi, u għal riskju akbar ta' ksur, speċjalment tal-ispina, il-ġenbejn u l-polz tal-idejn. Ksur vertebrali huwa l-aktar tip komuni ta' ksur ikkawżat mill-osteoporozzi f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa.

Lasofoxifene huwa SERM li l-azzjonijiet bijoloġiċi tiegħu huma fil-biċċa l-kbira medjati permezz tat-twahhil mar-riċetturi tal-estroġenu. Dan it-twahhil iwassal għall-attivazzjoni ta' xi passaġġi minn fejn jgħaddi l-estroġenu u għall-imblukkar ta' oħrajn. Lasofoxifene jipproduċi effetti fuq it-tessuti u effetti relatati maċ-ċelluli fuq it-tessuti li juru rispons għall-estroġenu.

It-taghrif kliniku jindika li FABLYN għandu effett agonist li jixbaħ lil dak tal-estroġenu fuq l-ghadam, kif ukoll effetti antagonistici fuq is-sider. L-effetti ta' FABLYN fuq l-ghadam jimmanifestaw ruħhom bhala tnaqqis fil-livelli fis-serum u fl-awrina tal-markaturi tal-immudellar mill-ġdid tal-ghadam, židiet fid-densità ta' minerali fl-ghadam (BMD), u tnaqqis fl-inċidenza tal-ksur.

Effetti skeltrali:

### L-immudellar tal-ghadam mill-ġdid

Fil-provi tal-kura tal-osteoporozzi, it-terapija b'FABLYN wasslet ghal trazzin statistikament sinifikanti tal-assorbiment mill-ġdid mill-ghadam u tal-formazzjoni tal-ghadam, kif rifless mill-bidliet fil-markaturi tal-immudellar tal-ghadam mill-ġdid fis-serum u fl-awrina (eż. C-telopeptide u markaturi tal-formazzjoni tal-ghadam: osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide, u alkaline phosphatase speċifikat għall-ghadam). Fi studju li jiffirma parti mill-istudju PEARL, it-trazzin tal-markaturi tal-immudellar tal-ghadam mill-ġdid beda jidher wara 3 xhur u baqa' matul il-perjodu ta' 36 xahar ta' osservazzjoni.

### Riżultati ta' perjodu ta' 5 snin tal-prova l-kbira multinazzjonali dwar il ksurl (PEARL)

L-effetti ta' FABLYN fuq l-inċidenza tal-ksur (tabella 2) ġew eżaminati matul perjodu ta' 5 snin, u l-BMD u l-bijomarkaturi tal-ghadam f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa ġew eżaminati matul perjodu ta' 3 snin fl-istudju PEARL. Il-populazzjoni li fuqha sar l-istudju kienet tikkonsisti fi 8556 mara li diġà għaddew mill-menopawsa li jbatu mill-osteoporozzi kif jidher mill-BMD baxx taqghom (il-BMD tas-sinla tad-dahar jew tal-ġenbejn mill-inqas ikun 2.5 devjazzjonijiet standard inqas mill-valur medju f'nisa ta' età żgħira li jkunu f'saħħithom). In-nisa li kienu qegħdin jipparteċipaw f'dan l-istudju kellhom età medja ta' 67 sena (medda minn 59 sa 80 sena) u medja ta' 20 sena minn meta kellhom il-menopawsa. In-nisa kollha li kienu qegħdin jipparteċipaw fl-istudju ingnataw il-kalċju (1000 mg/kuljum) u l-Vitamina D (400-800 IU/kuljum).

**Tabella 2: Inċidenza ta' ksurl fuq perjodu ta' 5 snin f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa**

	FABLYN	Placebo	Tnaqqis relattiv tar-riskju (95% IK) vs. placebo
Ksur vertebrali radjografiku ġdid Perċentwal ta' pazjenti bi ksurl ġdid	n=2,748 5.6%	n=2,744 9.3%	41% <sup>a</sup> (28%, 52%)
Ksur vertebrali radjografiku ġdid f'pazjenti b'linja bazi tal-ksurl ta' ≥ 1 Perċentwal ta' pazjenti bi ksurl ġdid	n=778 8.7%	n=774 14.2%	42% <sup>b</sup> (21%, 57%)
Ksur vertebrali radjografiku ġdid f'pazjenti mingħajr ebda ksurl prevalenti fil-linja bazi Perċentwal ta' pazjenti bi ksurl ġdid	n=1,970 4.4%	n=1,970 7.4%	41% <sup>c</sup> (23%, 55%)
Ksur li mhuwiex vertebrali Perċentwal ta' pazjenti bi ksurl li mhuwiex vertebrali	n=2,852 8.1%	n=2,852 10.4%	24% <sup>d</sup> (9%, 36%)
Il-ksurl kliniku kollu Perċentwal ta' pazjenti bi ksurl kliniku	n=2,852 9.3%	n=2,852 12.1%	25% <sup>e</sup> (12%, 36%)

Taqsis: n= numru ta' pazjenti; IK = Intervalli ta' Kunfidenza <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

### -Ksur vertebrali radjografiku

FABLYN naqqas l-inċidenza ta' ksurl vertebrali radjografiku ġdid (eskluz ksurl li diġà kien eżistenti qabel, u li mar għall-agħar) b'mod sinifikanti minn 9.3% għall-placebo għal 5.6% għal FABLYN (tnaqqis relattiv tar-riskju = 41%, p < 0.0001). Dan it-tnaqqis kien osservat matul l-ewwel sena u nżamm matul il-5 snin.

F'nisa bi ksurl vertebrali prevalenti fil-linja bazi, FABLYN naqqas l-inċidenza ta' ksurl vertebrali radjografiku ġdid b'mod sinifikanti, minn 14.2% għall-placebo għal 8.7% għal FABLYN (tnaqqis relattiv tar-riskju = 42%, p = 0.0004). F'nisa li ma kellhomx ksurl vertebrali prevalenti fil-linja bazi, l-inċidenza ta' ksurl vertebrali radjografiku ġdid naqset b'mod sinifikanti, minn 7.4% għall-placebo għal 4.4% għal FABLYN (tnaqqis relattiv tar-riskju = 41%, p = 0.0002).

Ammont inqas sewwa ta' nisa esperjenzaw ksur vertebrali radjografiku multiplu fil-grupp li kienu qegħdin jiġu kkurati b'FABLYN kontra l-grupp li kienu qegħdin jiġu kkurati bil-plaċebo matul il-5 snin ta' dożaġġ ( $p < 0.0001$ ).

Ammont inqas sewwa ta' nisa kkurati b'FABLYN esperjenzaw ksur vertebrali moderat jew sever (kif determinat mill-iskala Genant) meta pparagunat man-nisa li ġew ikkurati bil-plaċebo (5.2% tan-nisa kkurati bil-plaċebo kontra 3.3% tan-nisa kkurati b'FABLYN;  $p = 0.0006$ ).

#### *-Ksur li mhuwiex vertebrali*

FABLYN naqqas, b' mod sinifikanti, l-inċidenza tal-ksur li mhuwiex vertebrali, minn 10.4% għall-plaċebo għal 8.1% għal FABLYN (tnaqqis relattiv tar-riskju = 24%,  $p = 0.0020$ ). Dan it-tnaqqis ġie osservat matul l-ewwel sena u nżamm matul il-5 snin li huma. It-tnaqqis fl-inċidenza ta' ksur li mhuwiex vertebrali kien osservat ukoll f' nisa li diġà għaddew mill-menopawsa li jbatu minn osteoporozzi severa (kif definita bhala linja bażi tal-ispina lumbari BMD T-score  $\leq -2.5$  + ksur prevalenti jew BMD T-score  $\leq -3$ ) ( $p = 0.0183$ ).

#### *-Il-ksur kliniku kollu*

FABLYN naqqas l-inċidenza tal-ksur kliniku kollu b' mod sinifikanti, minn 12.1% għall-plaċebo għal 9.3% għal FABLYN (tnaqqis relattiv tar-riskju = 25%,  $p = 0.0004$ ). Dan it-tnaqqis kien osservat fl-ewwel sena u nżamm matul il-5 snin li huma.

#### *-Id-densità tal-minerali fl-ghadam*

Fi studju ta' 3 snin li jiffirma parti mill-istudju PEARL ( $n=760$ ), FABLYN zied il-BMD b' mod sinifikanti (meta pparagunat mal-plaċebo) fl-ispina lumbari (3.3%), fil-ġenbejn kollha (3.0%), fl-ghonq femorali (3.3%), fil-trochanter il-kbir (3.6%), fl-arja intertrochanteric (2.6%), fit-triangolu Ward (5.9%) u fid-driegħ mill-minkeb sal-polz jew sat-truf tas-swaba' (1.8%) wara 3 snin. Wara 3 snin, FABLYN zied ukoll b' mod sinifikanti l-ammont ta' minerali fil-ġisem kollu (BMC) meta pparagunat mal-plaċebo. Sa minn wara 3 xhur biss minn meta nbeda l-istudju ġew osservati żidiet sinifikanti fil-BMD tal-ispina lumbari u tal-ġenbejn kollha.

Saru analiżi ta' dawk is-suġġetti li ġew referuti għand it-tabib tagħhom biex jikkunsidra li jagħtihom kura bi prodott mediċinali tal-osteoporozzi ieħor jekk huwa jinnota wiehed mis-segwenti: a) telf ta'  $\geq 7\%$  tal-BMD tal-baży tal-ispina lumbari jew telf ta'  $\geq 10\%$  tal-BMD tal-ghonq femorali fit-12-il Xahar; b) telf ta'  $\geq 11\%$  tal-BMD tal-ispina femorali (LS) jew telf ta'  $\geq 14\%$  tal-BMD tal-ghonq femorali fl-24 Xahar; c)  $\geq 2$  ksur vertebrali li jsehħ matul l-istudju radjografiku sa l-24 Xahar. Dawn ir-referenzi kienu inqas frekwenti b' mod sinifikanti fil-grupp li kien ikkurat b'FABLYN (0.9%) milli fil-grupp li kien ikkurat bil-plaċebo (3.3%).

#### *Riżultati minn prova ta' sena f' suġġetti Asjatiċi*

L-effetti ta' FABLYN fuq il-BMD f' nisa Ġappuniżi, Koreani, u Tajwaniżi li diġà għaddew mill-menopawsa li jbatu mill-osteoporozzi kienu eżaminati wkoll fi prova dwar il-kura tal-osteoporozzi li kienet randomized, kontrollata bil-plaċebo u double-blind. Il-populazzjoni li fuqha kien qiegħed isir l-istudju kienet tikkonsisti f' 497 mara bl-osteoporozzi, kif jirriżulta mill-BMD vertebrali baxx tagħhom (Riżultat T  $\leq 2.5$ ). In-nisa li kienu qegħdin jipparteċipaw f' dan l-istudju kellhom età medja ta' 63 sena (medda minn 44 sa 79 sena) u medja ta' 13-il sena minn meta kellhom il-menopawsa. In-nisa kollha li kienu qegħdin jipparteċipaw fl-istudju kienu qegħdin jirċievu l-kalċju (600-1200 mg/kuljum) u l-Vitamina D (400-800 IU/kuljum).

F' dan l-istudju FABLYN zied, b' mod sinifikanti, il-BMD tal-ispina u l-ġenbejn (il-ġenbejn kollha u l-komponenti li jagħmlu parti mill-ġenbejn) b' minn 2 sa 4%. FABLYN ikkawża ukoll tnaqqis fil-markaturi tal-immudellar tal-ghadam mill-ġdid.

#### *Istomorfometriġatal-ghadam*

L-ghadam li jiffirma matul perjodu ta' sentejn li fih persuna tkun qieghda tiehu lasofoxifene ikun ta' kwalità normali. Biex tiġi evalwata l-kwalità tal-ghadam, saru l-bijopsiji fuq 71 mara li diġà għadew mill-menopawsa u li kienu qeghdin jipparteċipaw fi provi fuq il-BMD wara sentejn ta' kura b'lasofoxifene. Wara l-kura b'lasofoxifene, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' osteomalaċċja, fibrozi tal-mudullun, tossiċità ċellulari, għadam temporanju li jiffirma meta jkun hemm korriment u li ma jkunx b'saħħtu hafna jew ta' anormalitajiet oħra li jaffetwaw il-kwalità tal-ghadam.

#### Effetti fuq l-endometriju:

Ir-riżultati li ġejjin tal-effetti ta' FABLYN fuq l-endometriju matul l-ewwel 5 snin tal-esponiment ġew irrappurtati mill-istudju PEARL.

Fl-inċidenza tal-karċinoma fl-endometriju u l-iperplasija tal-endometriju, ma kien hemm l-ebda differenza bejn in-nisa li kienu kkurati b'FABLYN u dawk li kienu kkurati bil-plaċebo.

Lasofoxifene jista' jiġi assoċjat ma' effetti beninni tal-endometriju: bidla fiċ-ċesti tal-endometriju li tidher fl-eżami ultrasoniku u atrofiya istoloġika bennina taċ-ċesti (varjant tal-atrofiya tal-endometriju), li jikkontribwixxu għal zieda ta' bejn wieħed u ieħor 1.5 mm fil-hxuna medja tal-endometriju. Skont il-linji gwida għal nisa li diġà għadew mill-menopawsa, fil-prattika klinika, dawn ir-riżultati beninni ma jgħidqx il-htieġa li jsiru aktar evalwazzjonijiet fuq nisa li ma jkollhonx hrug ta' demm mill-vaġina (ara sezzjoni 4.4).

L-inċidenza tal-bidla fiċ-ċesti tal-endometriju u fil-hxuna tal-endometriju ġiet analizzata f'parti mill-populazzjoni li kienet qieghda tipparteċipa fl-istudju (298 pazjenta) permezz ta' eżami ultrasoniku transvaġinali annwali (TVU) matul 3 snin. In-nisa li kienu qeghdin jiġu kkurati bil-plaċebo kellhom inċidenza ta' bidla fiċ-ċesti ta' 1.9% matul 3 snin, filwaqt li n-nisa li kienu qeghdin jiġu kkurati bil-plaċebo kellhom inċidenza ta' 20.4%. Ir-riżultati kollha tal-istoloġija kienu beninni. In-nisa li kienu kkurati bil-plaċebo kellhom tnaqqis medju fil-hxuna tal-endometriju ta' 0.7 mm mil-linja bażi matul 3 snin, filwaqt li n-nisa li kienu kkurati b'FABLYN kellhom zieda medja ta' 1.4 mm. Iż-zieda kienet osservata wara 12-il xahar, u ma żdiditx b'mod sinifikanti matul it-3 snin. F'xi każijiet, dawn ir-riżultati ġew osservati bhala li ġew għan normal spontanjamment waqt il-kura

Fin-nisa kollha li kellhom l-utru fil-linja bażi, ġew irrappurtati polipi fl-endometriju li huma istoloġikament beninni f'34 minn 2302 (1.5%) mara li kienu qeghdin jiġu kkurati b'FABLYN meta pparagunat ma' 18 minn 2309 (0.8%) mara li kienu qeghdin jiġu kkurati bil-plaċebo. F'parti mill-populazzjoni li kienet qieghda tipparteċipa fl-istudju fejn kienet qieghda tiġi osservata l-istoloġija tal-endometriju (1080 pazjent) permezz ta' TVU wara 3 snin, ġew irrappurtati polipi fl-endometriju li huma istoloġikament beninni f'20 minn 366 (5.5%) mara li kienu qeghdin jiġu kkurati b'FABLYN u fi 12 minn 360 (3.3%) mara li kienu qeghdin jiġu kkurati bil-plaċebo.

L-inċidenza globali tal-hrug tad-demm mill-vaġina kienet baxxa ( $\leq 2.6\%$  fil-gruppi kollha li ngħataw kura). Il-hrug tad-demm mill-vaġina ġie rrappurtat f'74 (2.6%) mara li kienu qeghdin jiġu kkurati b'FABLYN meta pparagunat ma' 37 (1.3%) mara li kienu qeghdin jiġu kkurati bil-plaċebo. In-numru ta' suġġetti li waqqfu l-kura minhabba l-hrug ta' demm mill-vaġina kien baxx [FABLYN: 4 (0.1%), placebo: 0].

In-numru ta' isterektomiji fil-grupp ta' nisa kkurati b'FABLYN (27/2,302 pazjenta, 1.2%) u fil-grupp ta' nisa kkurati bil-plaċebo (24/2,309 pazjenta, 1.0%) kien simili. Biex jiġi stimat l-effett ta' FABLYN fuq il-proċeduri dijanjostiċi tal-utru (jiġifieri, il-proċedura li permezz tagħha wieħed ikun jista' jara fuq ġewwa tal-utru permezz ta' tubu li jiddaħhal mill-vaġina (isteroskopija), il-proċedura permezz ta' eżami ultrasoniku li permezz tiegħu wieħed jara jekk hemmx anormalitajiet fl-utru wara li jiddaħhal ilma bil-melħ fil-ġisem (saline infused sonohysterogram), bijopsija tal-endometriju, it-tneħħija ta' polipi b'operazzjoni jew dilatazzjoni u t-tneħħija ta' xi formazzjoni morbuża mill-utru), saret analiżi fuq in-nisa mingħajr sorveljanza pjanata fuq it-TVU (4,055 pazjenta). Kien ammont ikbar ta' pazjenti kkurati b'FABLYN (7.0%) li kellhom proċedura dijanjostika meta pparagunati mal-pazjenti kkurati bil-plaċebo (2.7%). Sar numru akbar ta' proċeduri dijanjostiċi tal-utru fuq pazjenti kkurati b'FABLYN

(7.0%) minhabba hruġ ta' demm mill-vaġina (kif indikat fil-protokoll) u minhabba riżultati tal-endometriju li ma jurux sintomi (eż, suspett ta' polipi fl-utru, il-ħxuna tal-endometriju).

#### Effetti fuq is-sider:

Matul il-5 snin tal-istudju PEARL (li kien jinvolvi 8,556 pazjenta), il-kura b'FABLYN meta pparagunata mal-plaċebo, naqqset ir-riskju tal-kanċer tas-sider li jinfirex minn fejn origina għal tessuti f' saħħithom b'85% (plaċebo: 20 (0.7%), FABLYN: 3 (0.1%); HR 0.15 (CI 0.04, 0.50), ir-riskju tat-tipi kollha tal-kanċer tas-sider b'79% (plaċebo: 24 (0.9%), FABLYN: 5 (0.2%); HR 0.21 (CI 0.08, 0.55), ir-riskju tal-kanċer tas-sider li jinfirex u hu pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu (RE) bi 83% (plaċebo: 18 (0.7%), FABLYN: 3 (0.1%); HR 0.17 (CI 0.05, 0.57) u r-riskju tal-kanċer tas-sider li hu pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu b'81% (plaċebo: 21 (0.8%), FABLYN: 4 (0.1%); HR 0.19 (CI 0.07, 0.56). FABLYN m'għandux effett fuq ir-riskju tal-kanċer tas-sider li huma negattivi għar-RE jew tal-kanċer tas-sider li jinfixxu li huma negattivi għar-RE. Dawn l-osservazzjonijiet ikomplu jsaħħu l-konklużjoni li lasofoxifene m'għandux attività intrinsika agonista fit-tessut tas-sider.

#### Effetti fuq il-metabolizmu tal-lipidi u riskju kardjovaskulari:

L-effett ta' FABLYN fuq il-profil tal-lipidi ġie evalwat fi studju ta' 3 snin li kien jifforma parti mill-istudju PEARL; dan l-istudju kien jinvolvi 1014-il mara li diġà għaddew mill-menopawsa. Meta mqabbel mal-plaċebo, FABLYN naqqas b'mod sinifikanti l-kolesterol globali, il-kolesterol tat-tip LDL, apolipoprotein B-100 assoċjat ma' l-LDL, u l-proteina C-reactive ta' sensitività għolja (il-medja tal-bidliet - 10.4%, -15.8%, -11.8%, -12.5%, rispettivament); ma deherx lebdha bidliet sinifikanti fil-kolesterol tat-tip HDL jew kolesterol tat-tip VLDL meta pparagunati mal-plaċebo. Kien hemm żidiet li huma statistikament sinifikanti fil-każ ta' apolipoprotein A-1 li hi assoċjata mal-kolesterol tat-tip HDL, u t-trigliceridi fis-serum (il-medja tal-bidliet meta pparagunati mal-plaċebo kienet ta' 6.1% u 4.9%, rispettivament).

Wara 5 snin, fil-populazzjoni tal-istudju (N=8,556), l-inciżenji ta' każijiet koronarji maġġuri li jinkludu mwiet, infart mijokardjali li mhuwiex fatali, mard iskemiku tal-qalb ġdid, dħul l-isptar minhabba anġina mhux stabbli, u proċeduri ta' revaskularizzazzjoni, kienu inqas b'mod sinifikanti. Kien hemm 0.51 każ/100 sena ta' pazjenta fl-każ ta' pazjenti kkurati b'FABLYN meta pparagunati ma' 0.75 każ/100 sena ta' pazjenta f'pazjenti kkurati bil-plaċebo (HR 0.68; 95% CI 0.50, 0.93, p=0.016). Fl-istess studju, wara 5 snin, ma kienx hemm żieda fir-riskju ta' attakk ta' puplesija li tinkludi attakk ta' puplesija li hu emorraġiku, iskemiku, u emboliku, attakk ta' puplesija li t-tip tiegħu mhuwiex speċifikat u attakk iskemiki għaddiena f'pazjenti li kienu kkurati b'FABLYN. Kien hemm 0.48 każ/100 sena ta' pazjenta fil-grupp ta' pazjenti kkurati bil-plaċebo u 0.36 każ/100 sena ta' pazjenta fil-pazjenti li kienu kkurati b'FABLYN (HR = 0.75; 95% CI 0.51, 1.10 p = 0.140).

#### Effetti fuq l-atrofija tal-vulva u tal-vaġina (VVA):

L-effikaċja ta' FABLYN fil-kura tal-VVA kienet investigata f'żewġ studji ta' Fazi 3 li damu 12-il ġimgħa u saru fuq nisa li diġà għaddew mill-menopawsa li kellhom sinjali u sintomi ta' VVA moderati jew severi, u dan irrispettivament mill-istat tal-osteoporozzi tagħhom (li involvew 889 pazjenta). Fiż-żewġ studji, FABLYN naqqas is-severità tas-sintomu l-aktar inkwetanti tal-VVA fil-linja bażi tas-sugġetti, naqqas il-pH vaġinali, naqqas il-perċentwal tal-iżgħar ċelluli epiteljali vaġinali mill-indiċi tal-maturazzjoni (IM) u żied il-perċentwal taċ-ċelluli superfiċjali vaġinali mill-IM. Fl-istudju PEARL, ġew osservati riżultati simili dwar il-pH vaġinali u l-IM.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

In natura ta' lasofoxifene ġiet evalwata f'758 sugġett fi studji kliniċi konvenzjonali tal-farmakoloġija. Tagħrif farmakokinetiku li rriżulta minn aktar minn 2,000 mara li diġà għaddew mill-menopawsa, inkluzi pazjenti fi provi kliniċi magħżula tal-osteoporozzi, ikkontribwixxa għal analiżi tal-populazzjoni farmakokinetika.

#### Assorbiment:

Lasofoxifene jiġi assorbit bil-mod il-mod mis-sistema gastro-intestinali b'koncentrazzjoni massima fil-plażma milhuqa f' medja ta' bejn wiehed u iehor 6 sigħat wara li tkun ingħatat id-doża. Il-fatt li persuna tiegħi ikla li jkun fiha kontenut għoli ta' xaħam ma jbidilx il-bijodisponibilità orali ta' lasofoxifene. FABLYN jista' jittiehed fi kwalunkwe hin tal-ġurnata mingħajr ebda konsiderazzjoni jekk dan jittiehed ma' l-ikel u x-xorb jew le.

#### Distribuzzjoni:

Il-volum evidenti tad-distribuzzjoni (V/F) ta' lasofoxifene f' nisa li diġà għaddew mill-menopawza huwa ta' bejn wiehed u iehor 1,350 l.

Lasofoxifene jehel hafna mal-proteini fil-plażma tal-bniedem (>99%). Lasofoxifene jehel kemm ma' l-albumina, kif ukoll ma'  $\alpha$  1 – glikoproteina tal-aċidu; madanakollu, dan ma jaffetwax it-twaħħil ta' warfarin jew ta' propranolol.

#### Metaboliżmu:

Il-bijotrasformazzjoni u n-natura ta' lasofoxifene fil-bniedem ġew stabbiliti wara li ttiehed lasofoxifene tikettat 14 C mill-halq. Lasofoxifene huwa mmetabolizzat hafna fil-bniedem. Ġew identifikati hames passaġġi minn fejn lasofoxifene jiġi mmetabolizzat: ditossifikazzjoni diretta mill-fwied fejn jinqabad il-glucuronic acid biex jitneħħa mill-ġisem; ditossifikazzjoni diretta mill-fwied fejn jinqabad il-kubrit biex jitneħħa mill-ġisem; idrossilazzjoni mal-parti phenyl tertaline tal-molekula (b' metaboliżmu successiv konjugattiv ta' intermedjarji ta' catechol bil- proċess ta' methylation u glucuronidation); ossidazzjoni fiċ-ċirku pyrrolidine; u phenyl idrossilazzjoni. Instabu 3 metaboliti ta' lasofoxifene fil-plażma; l-akkopjat dirett ta' glucuronide, il-glucuronide ta' metabolit idrossilat, u methylated catechol.

L-affinitajiet tat-tweħħil tal-metaboliti prinċipali ta' lasofoxifene li jiċċirkulaw kienu ta' mill-inqas 31 darba u 18-il darba inqas minn dawk ta' lasofoxifene għar-riċettur tal-estrogeni alfa u r-riċettur tal-estrogeni beta, rispettivament, u dan jindika li dawn il-metaboliti x'aktarx li ma jikkontribwixxux għall-attività farmakoloġika ta' lasofoxifene. L-ossidazzjoni, permezz taċ-ċitokroma P450 multipla, inklużi CYPs 2D6 u 3A4/5, u l-konjugazzjoni ta' lasofoxifene, huma ż-żewġ mekkaniżmi prinċipali tal-eliminazzjoni ta' lasofoxifene miċ-ċirkolazzjoni sistemika. It-tneħħija evidenti ta' lasofoxifene mill-halq (CL/F) f' nisa li diġà għaddew mill-menopawza hija ta' bejn wiehed u iehor 6.6 l/siegha.

#### Eliminazzjoni:

Lasofoxifene għandu half-life ta' bejn wiehed u iehor 6 ijiem. Lasofoxifene u l-metaboliti tiegħu jitneħħew fil-biċċa l-kbira tagħhom mill-iskart tal-ġisem, u jkun hemm tneħħija żgħira ta' materjal relatat mas-sustanza attiva permezz tal-awrina. Wara li ttiehed lasofoxifene tikettat 14 C mill-halq permezz ta' soluzzjoni, fil-bniedem instabet bejn wiehed u iehor 72% tad-doża radjuattiva sa l-24 ġurnata (bejn wiehed u iehor 66% fl-iskart tal-ġisem u 6% fl-awrina). Inqas minn 2% tad-doża mittieħda instabet fl-awrina bħala lasofoxifene mhux mibdul.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità:

Lasofoxifene juri farmakokinetika lineari fuq skala ta' doża wiesgħa wara li tkun ingħatat doża singola (sa 100 mg) u doża multipla (sa 20 mg darba kuljum). Il-farmakokinetika ta' koncentrazzjoni fissa ta' lasofoxifene hija konsistenti ma' dak li kien mistenni mill-farmakokinetika ta' doża waħda.

Fi steady state, il-half-life ta' lasofoxifene f' nisa li diġà għaddew mill-menopawza, huwa ta' bejn wiehed u iehor 6 ijiem, u fuq l-intervall ta' dożaġġ ta' 24 siegħa jkun hemm varjazzjonijiet żgħar fil-koncentrazzjonijiet.

#### Użu pedjatriku:

Il-farmakokinetika ta' lasofoxifene ghadha ma gietx evalwata fil-populazzjoni pedjatrika.

#### Anzjani:

Skont ir-rizultati ta' analizi farmakokinetika tal-populazzjoni, ma gew osservati l-ebda differenzi li huma klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' lasofoxifene fil-medda ta' zmien ta' bejn l-40 u t-80 sena. M'hemmx b'zonn ta' agġustament tad-doża ta' FABLYN fil-każ ta' pazjenti anzjani.

#### Razza:

F'analizi farmakokinetika tal-populazzjoni, ma dehret l-ebda differenza fil-farmakokinetika ta' lasofoxifene fi gruppi ta' razez differenti. Din l-analizi kienet tinkludi 2049 mara li diġà għadew mill-menopawsa li kienu jikkonsistu f'85.5% tan-nisa Kawkażi (ta' ġilda bajda), 8.6% tan-nisa ta' razza tal-Amerikana Latina, 3.4% tan-nisa Asjatiċi, u 1.9% tan-nisa Afroamerikani. Ir-rizultati ta' studju ta' fażi 1 fuq nisa Ġappunizi u Kawkażi kienu konsistenti ma' l-analizi farmakokinetika tal-populazzjoni u ma wrew l-ebda differenza fil-farmakokinetika ta' lasofoxifene f'dawn iż-żewġ populazzjonijiet.

#### Sess:

Peress li FABLYN huwa indikat biss għall-użu min-nisa li diġà għadew mill-menopawsa, ma saret l-ebda stima dwar l-effett tas-sess tal-persuna fuq il-farmakokinetika ta' lasofoxifene.

#### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied:

Lasofoxifene gie studjat b'hała doża waħda ta' 0.25 mg f'suġġetti f'saħħithom u f'suġġetti li jbatu minn indeboliment tal-fwied hafif jew moderat. L-esponiment fil-plażma b'lasofoxifene kien bejn wiehed u iehor l-istess f'suġġetti f'saħħithom u f'suġġetti li jbatu minn indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A) u żdied b'ammont mhux kbir (33%) f'suġġetti li jbatu minn indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) meta pparagunat ma' suġġetti f'saħħithom. Dawn id-differenti mhumiex meqjusa b'hała li huma ta' rilevanza klinika. M'hemmx b'zonn ta' agġustament tad-doża ta' FABLYN fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-fwied hafifa jew moderata. Ma sarux studji fuq suġġetti li jbatu minn indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.4).

#### Pazjenti b'indeboliment renali:

Peress li inqas minn 2% ta' lasofoxifene jinstab fl-awrina b'hała sustanza attiva mhux mibdula, ma sarx studju fuq suġġetti li jbatu minn insuffiċjenza renali. F'analizi farmakokinetika tal-populazzjoni, ma nstabu l-ebda differenzi li huma klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' lasofoxifene bejn nisa li diġà għadew mill-menopawsa li għandhom it-tneħhija tal-krejinina stimata b'hała li hi baxxa anke sa 32 ml/min, u dawk li għandhom tneħhija tal-krejinina normali. M'hemmx b'zonn ta' agġustament tad-doża ta' FABLYN fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali hafifa jew moderata (ara sezzjoni 4.4).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Lasofoxifene ma kienx ġenotossiku fl-ebda grupp ta' testijiet li saru. Fi studji karċinogeniċi sussegwenti li damu għaddejjin sentejn li saru fuq il-firien ( $\geq 1$  mg/kg/kuljum; esponiment sistemiku ta' 7 darbiet aktar wara doża ta' 0.5 mg/kuljum li tingħata lill-bniedem ibbażata fuq l-AUC tal-plażma) giet osservata żieda fl-inċidenza ta' adenoma tubulari renali u tal-karċinoma fl-irġiel u tumuri granulożi ċellulari fl-ovarji fin nisa. Fl-istudju l-iehor ta' sentejn fil-ġrieden ( $\geq 2$  mg/kg/kuljum; inqas mill-esponiment sistemiku wara doża ta' 0.5 mg/kuljum li tingħata lill-bniedem bbażata fuq l-AUC tal-plażma), kien hemm żieda fl-inċidenza ta' adenoma adrenali kortikali u tal-karċinoma, tumuri ta' bejn iċ-ċelloli tat-testis, tumuri ovarji beninni u malinni u qarnit glandolari beninn tal-utru. Ghalkemm hu mifhum li dawn it-tipi ta' tumuri huma relatati ma' mekkaniżmu tal-ormoni li hu speċifiku għall-annimali gerriema, ir-relevanza tagħhom għal-bniedem għada mhux magħrufa. Fi studji kliniċi ta' 3 snin u 5 snin, li saru fuq il-bnedmin, l-inċidenza tal-kanċer waqt il-kura b'lasofoxifene ma' kienitx għola min dik tal-plaċebo.

Lasofoxifene ma kienx teratoġeniku fil-firien sa doża ta' 10 mg/kg (bejn wieħed u ieħor 53 darba aktar mill-AUC fil-bniedem) jew fil-fniek sa doża ta' 3 mg/kg (taħt il-livell ta' esponiment sistemiku fil-bniedem). Żidiet fl-inċidenzi fejn it-toqba tal-musrana d-dritta kienet mingħajr ftuħ normali, fejn iddenb ma kienx żviluppat kif sippost, fejn kien hemm nefha kkważata minn akkumulazzjoni ta' ilma fil-ġisem u fejn kien hemm riglejn jew dirgħajn mgħawġin, li kienu nnutati fil-fetujiet ta' firien tqal li ngħataw doża ta' 100 mg/kg (bejn wieħed u ieħor 400 darba aktar mill-AUC fil-bniedem) ġew assoċjati ma' zieda fl-imwiet tal-embriji-feti b'konsegwenza ta' vvelenar u mal-inkapaċità generali tagħhom li jgħixu. Fi studji fuq il-fertilità li saru b'lasofoxifene fuq il-firien, sehhew effetti żgħar fuq l-imġiba ta' riproduzzjoni tal-far maskil meta kien qed jingħata doża ta'  $\geq 10$  mg/kg/kuljum (bejn wieħed u ieħor 42 darba aktar mill-AUC fil-bniedem), kif jidher mit-tnaqqis fl-indiċi tal-kopulazzjoni, il-post tal-implantazzjoni, u l-fetujiet li rriżultaw mit-tgħammir. It-tnaqqis fil-fertilità, u ż-zieda fit-telf ta' qabel u wara l-implantazzjoni li jwasslu għal tnaqqis fin-numru ta' frieh li jitwiieldu u għal perġodu tat-tqala itwal ġew osservati f'firien nisa li ngħataw  $\geq 0.01$  mg/kg/kuljum (taħt il-livell ta' esponiment sistemiku fil-bniedem). Fi studju li sar fuq il-ġrieden qabel u wara t-tqala, l-ġhoti ta' lasofoxifene ta'  $\geq 0.01$  mg/kg/kuljum tawwal u/jew fixkel il-proċess tat-twelid, zied ir-rata tal-imwiet tal-frieh mat-twelid, biddel l-ilhuq ta' objettivi ta' żvilupp basici, u naqqas l-iżvilupp. B'mod ġenerali, l-effetti li kienu osservati fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp fl-annimali huma konsistenti mal-klassi tas-SERM.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

#### Il-qalba tal-pillola:

Lactose anhydrous

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate

#### Il-qoxra ta' barra tal-pillola:

FCF aluminium lake (E110) ta' lewn isfar kulur inzul ix-xemx

Hypromellose

Lactose monohydrate

Titanium dioxide (E171)

Triacetin

### 6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin



#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pilloli miksija b'rita FABLYN huma fornuti f'folji tal-PVC bin-naħa ta' wara magħmul mill-fojl tal-alumijum, jew fi fliexken tal-HDPE ta' densità għolja b'għotjin li ma jinfethux mit-tfal infurrati bil-polyethylene/fojl tal-alumijum.

Pakketti b'folji ta' 7, 28 jew 30 pillola u fliexken ta' 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

### **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **8. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

### **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

24 ta' Frar 2009

### **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

**ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-  
MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUO**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Ma jghoddx f' dan il-każ.

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Ġermanja

**B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jassigura li qabel ma l-prodott jitqiegħed fuq is-suq, kull professjonist tas-saħħa li mistenni jippreskrivi FABLYN jew li jistaqsi għal-ultrasound ġinekoloġiku f'pazjenti kkurati bil-FABLYN, ikollu aċċess għal programm edukattiv fuq it-tnaqqis tar-riskju.

Il-kontenut ta dan il-programm għandu jkun l-istess kemm f'forma elettronika kif ukoll fuq karta pprintjata.

Il-materjal ta' dan il-programm għandu jiġi pprovdut f' dawn il-forom:

- Fuq sit elettroniku
- Fuq CD
- Pprintjat fuq karta

Il-programm għandu jwassal dawn il-messaġġi primarji

- FABLYN iżid ir-riskju ta' trombo-emboliżmu fil-vini (VTE)
- Il-proċess irrakomandat sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' trombo-emboliżmu fil-vini, bbażat fuq l-SmPC li jinkludi kontra-indikazzjoni ta' FABLYN f'pazjenti li jbatu jew ġieli batew fil-passat b'każijiet ta' VTE.
- FABLYN jikkawża tibdil morfoloġiku, partikolarment atrofiġja taċ-ċesti tal-endometriju. Dan jirriżulta zieda fil-ħxuna medja tal-endometriju.
- Meta tqis studji klinici, dan it-tibdil morfoloġiku ikkaġunat b'FABLYN huwa beninn u m'għandux bżonn aktar investigazzjonijiet sakemm ma jkunx hemm hruġ ta' demm mill-vaġina.
- Għandu jkun hemm referenza għal-linji gwida ta' awtorita' internazzjonali ta' rilevanza għal-sorveljanza tal-utru.

- Il-bżonn li titwaqqaf il-kura b'FABLYN u jkun hemm investigazzjoni meta jkun hemm hrug ta' demm mill-vaġina li mhux normali.

Il-programm għandu jinkludi l-kitba kollha tal-SmPC.

L-MAH għandu wkoll jipprovdi aċċess għal programm edukattiv għal patoloġisti. Dan il-programm għandu jiffoka fuq l-interpretazzjoni ta' bijopsija tal-endometriju ta' nisa kkurati b'FABLYN. Għandu jkun ukoll aġġornat ma linji gwida ta' awtorita' internazzjonali u sostenut b'evidenza ppublikata f'gurnali mediċi rivisti mill-pari.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Is-sistema tal-farmakoviġilanza.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza pprezentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq tkun fis-sehh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

*Pjan ta' Mmaniġġjar tar-Riskju*

L-MAH jikkommetti ruhu sabiex iwettaq l-istudji u l-attivitajiet farmakoviġilanti addizzjonali li jinsabu imnizzla fil-pjan tal-farmakoviġilanza, kif miftihem f'verzjoni 1.4 tal-Pjan Dwar l-Immaniġġjar tar-Riskju (RMP) li ġie pprezentat f'Modulu 1.8.2 ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u aġġornamenti sussegwenti ohra tal-RMP aċċettati mis-CHMP.

Skond il-linja gwida CHMP li titratta dwar is-Sistemi ta' l-Immaniġġjar tar-Riskju għall-prodotti mediċinali magħmula għall-użu mill-bniedem, il-RMP aġġornat għandu jiġi ssottomess flimkien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornamenti dwar is-Sigurtà (PSUR).

Barra minn dan, għandu jiġi ssottomess RMP aġġornat

- meta jkun hemm informazzjoni ġdida li tista' taffetwa l-Ispesifikazzjoni dwar is-Sigurtà applikabbli bħalissa, Pjan tal-Farmakoviġilanza jew attivitajiet relatati mat-tnaqqis tar-riskju
- fi żmien 60 gurnata mid-data meta jsehh avveniment importanti (relatat ma' farmakoviġilanza jew ma' tanqqis tar-riskju)
- fuq talba ta' l-EMA

**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**A. TIKKETTA**

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**  
**IL-KARTUNA TAL-PAKKETT TAL-FOLJI (30 pillola miksija b'rita)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha lasofoxifene tartrate, ekwivalenti ghal 500 mikrogramma lasofoxifene

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih il-lattosju

Ghal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' taghrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ghall-użu orali.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Pakkett issigillat.

Tużax jekk il-kaxxa tkun miftuħa.

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

FABLYN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TAL-PAKKETT TAL-FOLJI (7 pilloli miksija b'rita)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene



## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha lasofoxifene tartrate, ekwivalenti ghal 500 mikrogramma lasofoxifene.

## **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih il-lattosju

Ghal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 pilloli miksija b'rita

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

## **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

## **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Pakkett issigillat.

Tużax jekk il-kaxxa tkun miftuħa.

## **8. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

## **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

## **10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

## **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH  
Am Bahnhof 2  
92289 Ursensollen

Ġermanja

**12. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

FABLYN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TAL-PAKKETT TAL-FLIXKUN (90 pillola miksija b'rita)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha lasofoxifene tartrate, ekwivalenti għal 500 mikrogramma lasofoxifene.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih il-lattosju

Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

90 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Pakkett issigillat.

Tużax jekk il-kaxxa tkun miftuħa.

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DA WN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

FABLYN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
IL-KARTUNA TAL-PAKKETT TAL-FOLJI (28 pillola miksija b'rita)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha lasofoxifene tartrate, ekwivalenti għal 500 mikrogramma lasofoxifene.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih il-lattosju

Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Pakkett issigillat.

Tużax jekk il-kaxxa tkun miftuha.

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

FABLYN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**IT-TABELLA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene

Għall-użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**3. DATA META JISKADI**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

90 pillola miksija b'rita

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA - 7 pilloli**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eberth

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA - 30 pillola**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eberth

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA - 28 pillola**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

lasofoxifene

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eberth

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

### FABLYN 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita lasofoxifene

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum FABLYN u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu FABLYN
3. Kif għandek tiehu FABLYN
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen FABLYN
6. Aktar tagħrif

#### 1. X'INHU FABLYN U GHALXIEX JINTUŻA

FABLYN jintuża biex jikkura l-osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawsa (osteoporozzi ta' wara l-menopawsa), li huma suxxettibbli għall-ksur tal-għadam, speċjalment fl-ispina, fil-ġenbejn u fil-polz tal-idejn. Dan jifforma parti minn kategorija ta' mediċini msejja Modulatori Selettivi tar-Riċetturi tal-Estroġenu (SERM).

Fin-nisa li jkollhom osteoporozzi ta' wara l-menopawsa, FABLYN inaqqas ir-riskju kemm ta' ksur fl-ispina (ksur vertebrali), kif ukoll ta' ksur mhux fl-ispina (ksur mhux vertebrali), iżda mhux ta' ksur fil-ġenbejn.

#### 2. QABEL MA TIEHU FABLYN

##### Tiehu FABLYN

- jekk inti allergika (tbat minn sensitività eċċessiva) għal lasofoxifene jew sustanzi oħra ta' FABLYN.
- jekk għandek jew kellek emboli, per eżempju fil-vini, fil-pulmun jew fl-għajnejn (trombozi fil-vini l-fondi, emboliżmu pulmonari jew trombozi tal-vina tar-retina.
- jekk kellek ħruġ ta' demm mill-vaġina. Dan għandu jiġi nvestigat mit-tabib tiegħek **qabel ma tibda l-kura.**
- jekk għadek tista' tinqabad tqila.
- jekk inti tqila jew qiegħda tredda'.

#### Oqgħod attent hafna b' FABLYN

- **jekk ghal xi perjodu ma tistax tiċċaqlaq**, bhal per eżempju, għandek bżonn tiddaħhal l-isptar jew toqgħod fis-sodda biex tiehu saħħtek wara operazzjoni jew wara xi marda, għax dan jista' jżidlek ir-riskju li jkollok l-emboli (trombozi tal-vini l-fondi, emboliżmu pulmonari jew trombozi tal-vina tar-retina). **It-tabib tiegħek jista jirrakkomandalek li twaqqaf il-kura mill-inqas 3 gimgħat qabel dan il-perjodu.** Il-kura b'FABLYN tista' terġa' tinbeda hekk kif inti terġa' tkun tista' tiċċaqlaq u wara li tkun ikkonsultajt mat-tabib tiegħek.
- jekk qieghda tiehu FABLYN, meta tkun qieghda tivjaġġa distanzi twal, int għandek tqum tippassiġġa jew tagħmel eżerċizzju għal riglejk u saqajk f'intervalli regolari. Dan għaliex il-fatt li int tkun bilqieghda fl-istess pożizzjoni għal perjodu ta' hin twil jista' jtellef iċ-ċirkolazzjoni tad-demm u jista' jżidlek ir-riskju li jkollok l-emboli.

Il-possibilita' li FABLYN jikkawża hrug ta' demm mill-vagina hija remota. Għalhekk, mhuwiex mistenni li jkollok hrug ta' demm mill-vagina waqt li tkun qieghda tiehu FABLYN. Jekk jigrri dan, għandek tistharreġ dwar ir-raġuni mat-tabib tiegħek.

Il-punti li ġejjin huma raġunijiet għaliex din il-medicina tista' ma tkunx tajba għalik. **Għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu FABLYN:**

- jekk għandek jew kellek kanċer tas-sider.
- jekk thoss xi anormalità f'sidrek li m'għandekx spjegazzjoni għaliha.
- jekk għandek mard serju tal-fwied.
- jekk għandek mard serju tal-kliewi.

#### **Meta tiehu medicini ohra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghda tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anke dawk mingħajr riċetta. Jekk qieghda tiehu terapija li tissostitwixxi l-estrogeni (ERT) jew terapija li tissostitwixxi l-ormoni (HRT), FABLYN jista' ma jkunx tajjeb għalik.

#### **Meta tiehu FABLYN ma' l-ikel u max-xorb**

FABLYN jista' jittiehed ma l-ikel u x-xorb jew wahdu.

#### **Tqala u treddigh**

FABLYN huwa indikat biss għall-użu min-nisa wara li jkun għaddew mill-menopawsa u m'għandux jittiehed min-nisa li għad jistgħu jinqabdu tqal.

Tihux FABLYN jekk inti tqila jew qieghda tredda' għax dan jista' johroġ mal-halib tas-sider tal-omm.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

FABLYN m'għandu l-ebda effett magħruf fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' FABLYN**

FABLYN fih il-lattosju. Jekk it-tabib tiegħek infurmak li gismek ma jittollerax ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### **3. KIF GHANDEK TIEHU FABLYN**

Dejjem għandek tiehu FABLYN skont il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-doza li ssoltu tingħata hija pillola wahda kuljum.

Ibla' l-pillola shiha. Tista' tohodha ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Jekk tkun trid, tista' tiehu l-pillola ma' l-ilma jew ma' kwalunkwe xarba li tixtieq.

It-tabib tieghek jista' jghidlek biex tiehu s-supplimenti tal-Kalcju u l-Vitamina D waqt li inti tkun qiegħda tiehu l-kura b'FABLYN jekk hu jkun tal-fehma li int ma tihux Kalcju u Vitamina D daqs kemm sippost tiehu f'gurnata.

#### **Jekk tiehu FABLYN aktar milli sippost**

Jekk tiehu aktar pilloli milli sippost, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### **Jekk tinsa tiehu FABLYN**

M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Hu l-pillola li jmiss u kompli l-kura bħal ma kont qiegħda tagħmel.

#### **Jekk tieqaf tiehu FABLYN**

Għandek tkellem lit-tabib tieghek qabel tieqaf tiehu FABLYN.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

### **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bħal kull medicina oħra, FABLYN jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Hafna mill-effetti sekondarji li deheru waqt l-istudji li saru b'FABLYN kienu hfief.

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jidhru b'certi frekwenzi, li huma definiti kif ġej:

- Effetti sekondarji komuni hafna: jaffetwaw aktar minn pazjent 1 minn kull 10
- Komuni: jaffetwaw minn pazjent 1 sa 10 minn kull 100
- Mhux komuni: jaffetwaw minn pazjent 1 sa 10 minn kull 1,000
- Rari: jaffetwaw minn pazjent 1 sa 10 minn kull 10,000
- Rari hafna: jaffetwaw inqas minn pazjent 1 minn kull 10,000
- Mhux magħrufa: il-frekwenza ma tistax tigi kkalkulata mill-informazzjoni ezistenti

#### **Effetti sekondarji komuni hafna:**

- Bughawwieg fil-muskoli

#### **Effetti sekondarji komuni:**

- Fawra tal-menopawsa
- Stitikezza
- Pressjoni fuq in-naha ta' isfel taż-żaqq
- Tnixxija mill-vagina
- Fruġ eċċessiv ta' għaraq

#### **Effetti mhux komuni:**

- Infezzjoni fis-sistema urinarja, sensazzjoni ta' hruq meta tagħmel l-awrina, thoss b'urgenza l-htiega biex tagħmel l-awrina, ma jkollokx kontroll fuq l-għamil tal-awrina
- Ugiġh addominali jew sensazzjoni ta' pressjoni, ugiġh fid-dahar, fl-għonq, fil-gogi jew fis-sider

- Gheja, hruġ ta' demm anormali jew eċċessiv, hafna drabi mill-immieher
- Dijabete (is-sintomi tipiċi huma: hafna ghatx, għamil frekwenti tal-awrina)
- Sensazzjoni ta' hruq, sturdament, tirzih, telf tal-memorja, telf totali jew parzjali tal-hila li ċċaqlaq xi riġel jew driegħ, uġiġh ta' ras, sindromu li ma jkollokx kwiet f'riġlejk (thoss htieġa urġenti li ċċaqlaq riġlejk biex twaqqaf sensazzjonijiet skomdi jew strambi)
- Tahbit tal-qalb anormali jew irregolari, tahbit tal-qalb aktar mgħaġġel
- Nefha fl-idejn, fid-dirghajn, saqajn jew riġlejn, uġiġh fid-dirghajn u fir-riġlejn
- Sogħla, diffikultà biex tieħu n-nifs, immieher miżdud, flisjoni
- Ħalq xott, gass fl-istonku (ammont eċċessiv ta' arja jew gassijiet fl-istonku jew fl-imsaren), uġiġh fl-istonku
- Ghajnejn xotti, taqa' x-xagħar, raxx fil-ġilda, tkun għarqan bil-lejl, ħakk, thoss is-shana, tizdied fil-piz
- Ebusija tas-sider, uġiġh fis-sider, hruġ ta' demm mill-vaġina, ħakk fl-organu ġenitali

#### **Effetti sekondarji rari li:**

- Infezzjoni fil-widnejn, l-ghajnejn, fis-sistema respiratorja jew fil-ġilda, dijarea, demm fl-iskart tal-ġisem
- Bidla fl-aptit
- Ħolm anormali, tibdil fil-burdata
- Sturdament, bidla fis-sens tat-toghma, attack ta' puplesija, emigranja, dgħufija fid-dirghajn u fir-riġlejn, xjatika (uġiġh fin-naħa ta' isfel tad-dahar, il-warrani, u/jew partijiet differenti tar-riġel u s-sieq; tipikament fuq naħa waħda tal-ġisem)
- Vista mgħarrqa, uġiġh fl-ghajnejn, ħakk fl-ghajnejn, nefha fl-ghotjin tal-ghajnejn, hmura fl-ghajnejn, uġiġh fil-widnejn
- Feriti fix-xofftejn, bidla fil-hinijiet ta' meta inti tipporga, diffikultà biex tibla', ulċera fil-ħalq, hruq ta' stonku, uġiġh fil-ħalq, uġiġh anali
- Suffeġra (sfurija fil-ġilda u fl-ghajnejn), bidla fit-testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-fwied
- Ġilda xotta, mod mhux tas-soltu kif jinħass ix-xagħar, disturbi fid-dwiefer, raxx fil-ġilda, il-ġilda tiskura, tibdil fil-forma tas-swaba', feriti fil-ġilda
- Uġiġh meta tagħmel l-awrina, demm fl-awrina
- Tnixxija mis-sider, boċċa fis-sider, uġiġh fil-vaġina, vini varikużi
- Tnaqqis kbir hafna fit-tahbit tal-polz fis-saqajn, tbengil

**Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.**

## **5. KIF TAHZEN FABLYN**

Żommu fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax FABLYN wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-folja jew it-tikketta tal-flixkun u fuq il-kartuna wara "JIS:". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar..

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

## **6. AKTAR TAGHRIF**

### **X'fih FABLYN :**

- Is-sustanza attiva hi lasofoxifene. Kull pillola miksija b'rita fiha lasofoxifene tartrate, ekwivalenti għal 500 mikrogramma lasofoxifene.

- Is-sustanzi l-oħra huma lactose anhydrous; microcrystalline cellulose; croscarmellose sodium; silica; colloidal anhydrous; magnesium stearate; FCF aluminium lake (E110) ta' lewn isfar kulur inzul ix-xemx; hypromellose; lactose monohydrate; titanium dioxide (E171) u triacetin.

**Id-Dehra ta' FABLYN u l-kontenuti tal-pakkett:**

Il-pilloli FABLYN huma trijangulari, kulur il-hawħa, u miksija b'rita, b'"Pfizer" immarkata fuq naħa waħda u "OPR 05" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli jigu go pakkett tal-folji li jkun fih 7, 28 jew 30 pillola, u f' pakkett bi flixkun li jkun fih 90 pillola. Mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha huma għal skop kummerċjali.

**Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq huwa Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Ġermanja.

Il-Manifattur huwa Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Il-Ġermanja.

**Dan il-fuljett kien approvat l-aħhar f' {XX/SSSS}**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.