

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABLYN 500 mikrogramów Tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera lazofoksyfenu winian, w ilości odpowiadającej 500 mikrogramów lazofoksyfenu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletkę powlekana zawiera 71,34 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Trójkątne tabletkę powlekane koloru brzoskwińowego, z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „OPR 05” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt FABLYN jest wskazany w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. Wykazano znaczące zmniejszenie liczby złamań kręgowych oraz kości innych niż kręgowy, lecz nie złamań w stawie biodrowym (patrz punkt 5.1).

Podczas dokonywania wyboru produktu FABLYN lub innych metod leczenia, w tym stosowania estrogenów, u kobiet w okresie pomenopauzalnym, należy brać pod uwagę objawy menopauzy, wpływ na tkankę macicy i piersi oraz ryzyko i korzyści ze strony układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli (kobiety po menopauzie):

Zalecana dawka to jedna tabletkę 500 µg raz na dobę.

Tabletkę można przyjmować o dowolnej porze dnia, bez względu na spożywanie posiłków lub napojów.

W przypadku niewystarczającego dziennego spożycia wapnia zaleca się uzupełnienie diety suplementami wapnia i(lub) witaminy D. Kobiety w okresie pomenopauzalnym potrzebują średniej ilości wapnia pierwiastkowego 1500 mg/dobę. Zalecane dzienne spożycie witaminy D wynosi 400-800 j.m.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat:

Brak wskazań do stosowania produktu FABLYN u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ponieważ produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do stosowania u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Dlatego też nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem i skutecznością produktu w tej grupie wiekowej. (patrz punkt 5.2).

Kobiety w podeszłym wieku (65 lat lub powyżej):

U kobiet w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności lazofoksyfenu u pacjentów z niewydolnością wątroby; u których parametry czynności wątroby przekraczają 1,5 –krotnie górny zakres normy; dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu FABLYN.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności lazofoksyfenu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek; dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu FABLYN.

Ze względu na przewlekły charakter procesu chorobowego, produkt FABLYN jest przeznaczony do stosowania długotrwałego (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Zdarzenia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych czynnych lub występujących w przeszłości, w tym zakrzepicy żył głębokich, zatoru tętnicy płucnej oraz zakrzepicy żyły środkowej siatkówki.

Niewyjaśnione krwawienia z macicy.

Ciąża i laktacja: Produkt FABLYN przeznaczony jest wyłącznie do stosowania u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Produktu FABLYN nie wolno stosować u kobiet w wieku rozrodczym, kobiet w ciąży oraz kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych, u kobiet przyjmujących produkt FABLYN obserwowano zwiększone ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych (zakrzepica żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej) w porównaniu do kobiet przyjmujących placebo. Mogą również występować inne żylnie powikłania zakrzepowo-zatorowe. U kobiet przyjmujących produkt FABLYN opisywano także częstsze występowanie powikłania o mniejszym nasileniu, zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych, w porównaniu do kobiet przyjmujących placebo. U pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.3 oraz 4.8). Ponieważ unieruchomienie zwiększa ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych niezależnie od przyjmowanych leków, należy odstawić produkt FABLYN co najmniej 3 tygodnie przed oraz podczas dłuższego unieruchomienia (np. po zabiegu chirurgicznym, dłuższe leżenie w łóżku), a wznowienie stosowania produktu może nastąpić dopiero, gdy pacjentka będzie mogła chodzić. Ponadto, pacjentki przyjmujące produkt FABLYN należy pouczyć o konieczności okresowego ruszania się podczas długiej podróży.

Wszelkie niewyjaśnione krwawienia z pochwy należy zbadać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Częstości występowania przerostu błony śluzowej macicy oraz raka śluzówki macicy były porównywalne u kobiet przyjmujących produkt FABLYN oraz placebo (patrz punkt 5.1).

U niektórych pacjentek lazofoksyfen wywierał łagodne działanie na błonę śluzową macicy. U niektórych pacjentów obejmowało ono: nieznaczne zwiększenie częstości krwawień z pochwy, jak również zmian torbielowatych śluzówki macicy w badaniu USG oraz łagodne zaniki torbielowate błony śluzowej w badaniu histologicznym (rodzaj endometrium atroficznego). Takie zmiany torbielowe przyczyniają się do zwiększenia średniej grubości błony śluzowej macicy o około 1,5 mm. Wskutek powyższych łagodnych zmian, w badaniu PEARL zabiegi diagnostyczne macicy przeprowadzono u większej liczby kobiet przyjmujących produkt FABLYN w porównaniu do pacjentek przyjmujących placebo (patrz punkt 5.1). Jednakże, w praktyce klinicznej powyższe łagodne zmiany nie stanowią podstawy do dalszych badań u kobiet bez krwawienia z pochwy (zgodnie z wytycznymi odnośnie leczenia kobiet w okresie pomenopauzalnym), ponieważ ryzyko związane z procedurami diagnostycznymi macicy u symptomatycznych kobiet przewyższa korzyści wynikające z tych procedur. Podczas oceny histologicznej błony śluzowej macicy patolog powinien mieć świadomość wcześniejszego stosowania przez pacjentkę lazofoksyfenu, aby w razie stwierdzenia łagodnej atrofii torbielowej postawić prawidłową diagnozę.

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu FABLYN oraz estrogenów o działaniu ogólnoustrojowym lub terapii hormonalnej, w związku z tym jednoczesne stosowania produktu FABLYN z estrogenami o działaniu ogólnoustrojowym nie jest zalecane.

Nie badano stosowania produktu FABLYN u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie. Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania produktu z lekami stosowanymi w leczeniu wczesnego lub zaawansowanego raka piersi. W związku z tym produkt FABLYN powinien być stosowany w leczeniu osteoporozy dopiero po zakończeniu leczenia raka piersi, w tym leczenia adjuwantowego.

Wszelkie niewyjaśnione nieprawidłowości dotyczące piersi, występujące podczas stosowania produktu FABLYN należy zbadać. Produkt FABLYN nie eliminuje ryzyka wystąpienia raka piersi (patrz punkt 5.1).

Produkt FABLYN może zwiększać częstość występowania uderzeń gorąca i nie jest skuteczny w redukcji liczby uderzeń gorąca związanych z niedoborem estrogenów. U niektórych pacjentek bez objawów uderzenia gorąca mogą one wystąpić po rozpoczęciu terapii.

Ograniczone dane kliniczne sugerują, że stosowanie lazofoksyfenu u pacjentek, u których w przeszłości stwierdzono hipertriglicerydemię spowodowaną stosowaniem doustnych estrogenów (>5,6 mmol/l), może być związane z wyraźnym podwyższeniem stężenia trójglicerydów w surowicy. U tych pacjentek należy monitorować stężenie trójglicerydów w surowicy w trakcie przyjmowania lazofoksyfenu.

Lazofoksyfen jest w znacznym stopniu wiązany przez białka, usuwany głównie przez metabolizm i może podlegać krążeniu wrotnemu. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu FABLYN u pacjentek z parametrami funkcji wątroby przekraczającymi 1,5-krotnie górny zakres normy; dlatego produkt FABLYN u takich pacjentek należy stosować ostrożnie.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu FABLYN u pacjentek z zaawansowaną niewydolnością nerek; dlatego produkt FABLYN u takich pacjentek należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Produkt FABLYN zawiera laktozę. Pacjentki z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wnioskując z braku klinicznie znaczących oddziaływań cholestyraminy (żywica anionowymienna), flukonazolu (inhibitor CYP2C9), ketokonazolu (inhibitor CYP3A4/5) oraz paroksetyny (inhibitor CYP2D6) na parametry farmakokinetyczne lazofoksyfenu, jest mało prawdopodobne, aby inne żywice

anionowymienne oraz inne inhibitory tych izoenzymów CYP powodowały klinicznie znaczące zmiany ekspozycji na produkt FABLYN, zatem dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Klirens lazofoksyfenu może ulec podwyższeniu u pacjentek przewlekle przyjmujących induktory CYP3A4 i UGT (np. fenytoinę, karbamazepinę, barbiturany i dziurawiec zwyczajny), powodując obniżenie stałego stężenia i skuteczności lazofoksyfenu.

Ketokonazol – silny inhibitor CYP3A4/5, zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na lazofoksyfen o 20%, co jednak nie jest uznawane za klinicznie znaczące.

Paroksetyna – silny inhibitor CYP2D6, zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na lazofoksyfen o 35%, co jednak nie jest uznawane za klinicznie znaczące.

Inhibitory pompy protonowej- Brak danych dotyczących skutków skojarzonego stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPIs) z lazofoksyfenem; dlatego należy szczegółowo rozważyć stosowanie tych środków z lazofoksyfenem.

W badaniach klinicznych lazofoksyfen nie wpływał na metabolizm dekstrometofanu (substratu CYP2D6) oraz chlorzoksazonu (substratu CYP2E1) ani na parametry farmakokinetyczne warfaryny (substratu CYP2C9), metyloprednizolonu (substratu CYP3A4) lub digoksyny (substrat MDR-1 P-glikoproteiny). W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby produkt FABLYN wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych metabolizowanych przez te izoenzymy CYP lub transportowanych przez MDR-1 P-glikoproteinę.

Warfaryna – lazofoksyfen nie wpływał na farmakokinetykę warfaryny R- i S-. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) AUC oraz maksymalna wartość INR po jednokrotnym podaniu warfaryny z lazofoksyfenem były odpowiednio o 8% i 16% niższe niż po podaniu samej warfaryny. Zmiany te nie są uznawane za klinicznie znaczące.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Produkt FABLYN jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Produkt FABLYN jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, (patrz punkt 4.3). Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania lazofoksyfenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Laktacja

Produkt FABLYN przeznaczony jest wyłącznie do stosowania u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Produktu FABLYN nie należy stosować podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy lazofoksyfen jest wydzielany z mlekiem matki. Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie lazofoksyfenu z mlekiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Wpływ produktu FABLYN na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu nie jest znany.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowaniu produktu FABLYN w leczeniu osteoporozy oceniono w dużym (8556 pacjentek), podwójnie ślepy, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielonarodowym badaniu klinicznym III fazy oceniającym częstość złamań (badanie PEARL). Czas trwania leczenia u kobiet w okresie pomenopauzalnym wynosił 60 miesięcy. 2852 kobiet zostało losowo włączonych do grupy przyjmującej produkt FABLYN, zaś 2852 kobiet zostało losowo włączonych do grupy otrzymującej placebo.

Z powodu działań niepożądanych u 12,9% kobiet przyjmujących produkt FABLYN oraz 12,3% kobiet przyjmujących placebo przerwano leczenie.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe: Najcięższymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem produktu FABLYN były żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żyły środkowej siatkówki). W ciągu 5-letniego okresu obserwacji po zakończeniu badania u 37 kobiet przyjmujących produkt FABLYN (1,3%, lub 2,90 na 1000 pacjento-lat), wystąpiły żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe w porównaniu do 18 kobiet przyjmujących placebo (0,6% lub 1,41 na 1000 pacjento-lat), zaś współczynnik ryzyka wynosił 2,06 (95% CI: 1,17, 3,61).

Jak w przypadku innych selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM) również w badaniu PEARL obserwowano nieznaczne obniżenie liczby płytek (około 4%) u pacjentek leczonych lazofoksyfenem.

Częste działania niepożądane, które uznawano za związane ze stosowaniem produktu FABLYN, obejmowały skurcze mięśni, uderzenia gorąca oraz upławy. Skurcze mięśni występowały u jednej na 9 pacjentek. Uderzenia gorąca występowały u około jednej na 11 pacjentek i były zgłaszane najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Upławy występowały u około jednej na 26 pacjentek.

Bezpieczeństwo stosowania produktu FABLYN w leczeniu osteoporozy oceniano również w badaniu kontrolowanym placebo II fazy u kobiet z Japonii, Korei i Tajwanu. Czas trwania leczenia kobiet w okresie pomenopauzalnym wynosił 12 miesięcy; 124 kobiety otrzymywały produkt FABLYN, zaś 125 – placebo. Z powodu działań niepożądanych u 3,2% kobiet przyjmujących produkt FABLYN oraz 8,0% kobiet przyjmujących placebo przerwano leczenie.

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane występujące w dwóch badaniach klinicznych osteoporozy, które występowały częściej niż placebo.

Większość działań niepożądanych występujących podczas badań była łagodna i na ogół nie wymagała odstawienia leku.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)). W obrębie każdej grupy układów i narządów oraz określonej częstości występowania objawy niepożądane nie są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem, lecz w kolejności alfabetycznej

Tabela 1: Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych leczenia osteoporozy kontrolowanych placebo u większej liczby kobiet przyjmujących produkt FABLYN niż placebo

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często:</i>	kandydoza pochwy, zakażenia dróg moczowych, zakażenia pochwy, zapalenie sromu i pochwy
<i>Rzadko:</i>	czyraki, kandydoza narządów płciowych, liszajec, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropniak macicy, zakażenia grzybicze, zakażenia narządu wzroku opryszczką pospolitą, zakaźne zapalenie stawów, zapalenie błędnika, zapalenie oskrzeli, zapalenie szyjki macicy, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	

<i>Niezbyt często:</i>	mięśniak gładki macicy, włókniak
<i>Rzadko:</i>	łagodny nowotwór piersi, łagodny nowotwór przytarczycy, mięśniak gładki, naczyniak krwionośny, nowotwór, przewlekła białaczka limfocytowa, rak endometrium, rak kobiecych narządów płciowych, szpiczak mnogi, włókniak piersi, złośliwy nowotwór wątroby, znamię melanocytowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Niezbyt często:</i>	makrocytoza, małopłytkowość, , niedokrwistość
<i>Rzadko:</i>	niedokrwistość megaloblastyczna, niedokrwistość niedobarwliwa
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Rare:</i>	alergia sezonowa
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Rzadko:</i>	nadczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Niezbyt często:</i>	cukrzyca
<i>Rzadko:</i>	cukrzyca typu II, hipertrójglicydemia, hipofosfatemia, jadłowstręt, niedobór albumin we krwi, tężyczka, zmniejszony apetyt, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
<i>Rzadko:</i>	koszmary senne, zaburzenia cyklofreniczne
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Niezbyt często:</i>	ból głowy, uczucie pieczenia, zawał mózgowy, zespół niespokojnych nóg
<i>Rzadko:</i>	amnezja, ból naczyniowy głowy, choroba neuronu ruchowego, kompresja nerwów, migrena, migrena z aurą, otępienie typu Alzheimer'a, padaczka, porażenie, posturalne zawroty głowy, rwa kulszowa, stan przedomdleniowy, upośledzenie pamięci, upośledzenie smaku, wodogłowie, zaburzenie smaku
Zaburzenia oka	
<i>Niezbyt często:</i>	suchość oczu
<i>Rzadko:</i>	afakia, chorioretinopatia, krwotok do wnętrza oka, krwotok spojówkowy, nierówne źrenice, obrzęk powieki, odklejenie siatkówki, zaburzenia naczyń siatkówki, pogorszona ostrość wzroku, przekrwienie oka, przekrwienie spojówek, retinopatia, suche zapalenie rogówki i spojówki, świąd oka, zaburzenia widzenia, zwyrodnienie plamki żółtej
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Rzadko:</i>	ból ucha, zaburzenia ucha wewnętrznego, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	częstoskurcz, kołatanie
<i>Rzadko:</i>	blok zatokowy, kardiomegalia, niedomykalność zastawki trójdzielnej niewydolność serca, serce płucne, skurcze dodatkowe nadkomorowe
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Często:</i>	uderzenia gorąca
<i>Niezbyt często:</i>	uderzenie krwi do głowy, zakrzepica żył głębokich, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zapalenie żył, zastój żylny
<i>Rzadko:</i>	choroba okluzyjna tętnic, chromanie przestankowe, krwiatek, krwotok, tętniak aorty zaburzenia naczyń włosowatych, zakrzepica, zakrzepica żył, zakrzepica żylna w kończynach, zastój limfy, zator, zwężenie naczyń krwionośnych,
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Niezbyt często:</i>	alergiczny nieżyt nosa, kaszel, zator tętnicy płucnej

<i>Rzadko:</i>	choroby ziarniniakowe płuc, naczynioruchowy nieżyt nosa, przewlekła obturacyjna choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często:</i>	zaparcia
<i>Niezbyt często:</i>	ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wzdęcia, zapalenie żołądka, zespół jelita drażliwego
<i>Rzadko:</i>	ból w jamie ustnej, dysfagia, dyskomfort żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie jamy ustnej, owrzodzenie odbyticy, polipy odbytnicze, polipy żołądka, przepuklina pachwinowa, szczelina odbytu, skurcz odbytu, tkliwość brzucha na ucisk, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie dwunastnicy, zapalenie kątów ust, zapalenie przełyku, zapalenie warg
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często:</i>	kamica pęcherzyka żółciowego, stłuszczenie wątroby
<i>Rzadko:</i>	kamienie w drogach żółciowych, zaburzenia wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie wątroby, żółtaczk
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Często:</i>	nadmierne pocenie
<i>Niezbyt często:</i>	łysienie, pocenie nocne, rumień, świąd
<i>Rzadko:</i>	nieprawidłowa budowa włosów, oddzielanie się płytki paznokciowej, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk skóry, podrażnienie skóry, pokrzywka, przebarwienie skóry, reakcje fotowrażliwości, sucha skóra, świąd uogólniony, trądzik różowaty, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka świądowa, zaburzenia budowy paznokci, zmiany skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	skurcze mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	ból kończyn, ból pleców, ból szyi
<i>Rzadko:</i>	artropatia, ból kości guzicznej, ból szczęki, drganie mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, egzostoza, przykurcz kończyn, pałeczkowatość palców, przykurcz mięśni, reumatoidalne zapalenie stawów, sztywność stawów, wylew krwi do stawu, zapalenie chrząstek żebrowych, zapalenie kaletki, zapalenie okołostawowe, zapalenie palców, zapalenie pochewki ścięgna, zespół stożka rotatorów,
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	częstomocz, nagłe parcie na mocz, nietrzymanie moczu, oddawanie moczu w nocy, zaburzenia czynności cewki moczowej
<i>Rzadko:</i>	hipertonia pęcherza moczowego, kamica pęcherza moczowego, krwotok z cewki moczowej, marskość nerki, nadmierne wydalanie wapnia z moczem, polipy pęcherza moczowego, zaburzenia dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Często:</i>	polip macicy, przepuklina pęcherza moczowego, przerost endometrium*, upławy, zmiany w endometrium, (stwierdzone sonograficznie pogrubienie endometrium), zmiany w pochwie
<i>Niezbyt często:</i>	ból piersi, dysplazja szyjki macicy, krwotok maciczny, krwotok pochwowy, krwotok w okresie pomenopauzalnym, krwotok z narządów rozrodczych, nadżerki szyjki macicy, polipy szyjki macicy, przepuklina odbyticy, przepuklina pochwowa, przerost błony śluzowej macicy* (na podstawie zgłoszeń badaczy), puchlina macicy, stwardnienie piersi, świąd sromu i pochwy, upławy z narządów rozrodczych, wypadnięcie macicy, wypadnięcie pochwy, zaburzenia piersi kobiet, zaburzenia szyjki macicy
<i>Rzadko:</i>	adenomioza, ból pochwy, ból sutków, krwotok z macicy, metaplazja nabłonka szyjki macicy, nadżerki pochwy, obrzęk piersi, pęknięcie krocza, powiększenie masy macicy, powiększona łechtaczka, przekrwienie śluzówki pochwy, świąd narządów rozrodczych, torbiel jajowodów, torbiele przydatków macicy, wydzielina z piersi, zaburzenia sromu

	zaburzenia sutków, zapalenia pochwy, zwiększenie masy przydatków macicy, zwłóknienie w piersi, żylaki sromu
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	
<i>Rzadko:</i>	wady rozwojowe żył
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Często:</i>	niespodziewana reakcja na leczenie
<i>Niezbyt często:</i>	ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, uczucie gorąca, zmęczenie
<i>Rzadko:</i>	dyskomfort w klatce piersiowej, hipertermia, obrzęk, polipy, uczucie upojenia alkoholowego, zapalenie, zmiana masy ciała
Badania diagnostyczne	
<i>Często:</i>	podniesienie poziomu aminotransferazy asparaginowej
<i>Niezbyt często:</i>	nieprawidłowy wymaz z szyjki macicy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność transaminaz, zwiększona masa ciała, zwiększone stężenia glukozy we krwi
<i>Rzadko:</i>	nieprawidłowy wynik badania USG jajników, nieprawidłowy wynik badania USG piersi, nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi, nieprawidłowy wynik RTC klatki piersiowej, nieprawidłowy załamek T w badaniu EKG, zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi, obecność krwi w moczu, obniżenie gęstości tkanki kostnej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, obniżone tętno na stopie, obniżony poziom płytek krwi, pozytywny wynik antygenu powierzchniowego wirusowego zapalenia wątroby typu B, zmniejszenie stężenia lipoprotein wysokiej gęstości, zmniejszone stężenie albumin we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein niskiej gęstości, zwiększona aktywność 5'-nukleotydazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Rzadko:</i>	starcia naskórka, urazy kończyn, urazy kośćca, urazy narządów rozrodczych, urazy tkanek miękkich, złamania kręgosłupa, złamania kręgów piersiowych, złamania zębów

* Przerost błony śluzowej macicy to termin słownikowy MedDRA, który dotyczy oznaczenia grubości błony śluzowej macicy w badaniu USG.

**Przerost błony śluzowej macicy na podstawie zgłoszeń badaczy, a nie wyników badań histologicznych; przerost nie wymagał potwierdzenia w badaniu histologicznym.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania produktu FABLYN.

Lazofoksyfen podawano kobietom w okresie pomenopauzalnym w dawkach jedнокrotnych do 100 mg (200-krotność zalecanej dawki jednostkowej) oraz w dawkach wielokrotnych do 10 mg/dobę (20-krotność zalecanej dawki) przez okres do jednego roku bez występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z dawką.

Brak specyficznego antidotum na produkt FABLYN. W razie przedawkowania, należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w zależności od reakcji występujących u pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywny modulator receptora estrogenowego (SERM), kod ATC: {not yet assigned}

Spadek stężenia estrogenów po menopauzie lub po zabiegu wycięcia jajników prowadzi do przyspieszonej utraty gęstości tkanki kostnej z powodu przyspieszonej przemiany kostnej, z przewagą

resorpcji tkanki kostnej w stosunku do procesów kościotworzenia. Przyspieszona przemiana kostna prowadzi do przyspieszonej utraty gęstości tkanki kostnej, ponieważ wyrównawcze nasilenie procesów kościotworzenia nie jest wystarczające dla zrównoważenia przyspieszonej resorpcji tkanki kostnej. U niektórych kobiet powyższe zmiany prowadzą ostatecznie do obniżenia masy kostnej, osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamań, w szczególności kręgow kręgosłupa, stawu biodrowego i nadgarstka. Złamania kręgow są najczęstszym rodzajem złamań w przebiegu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Lazofoksyfen należy do grupy leków SERM, których działanie biologiczne w znacznym stopniu polega na wiązaniu z receptorami estrogenowymi. Wiązanie to powoduje aktywację niektórych ścieżek estrogenowych oraz blokowanie innych. Lazofoksyfen powodował działanie specyficzne dla tkanek i komórek w tkankach odpowiedzi estrogenowej.

Dane kliniczne wskazują, że produkt FABLYN wywiera estrogenopodobne działanie agonistyczne na kości, jak również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów estrogenowych w komórkach piersi. Oddziaływanie produktu FABLYN na kości objawia się obniżeniem stężenia markerów przemiany kostnej w osoczu i moczu, zwiększeniem gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) oraz zmniejszeniem częstości złamań.

Oddziaływanie na kośćciec:

Przemiana kostna

IW badaniu klinicznym leczenia osteoporozy, stosowanie produktu FABLYN powodowało stałe, istotne statystycznie zahamowanie resorpcji tkanki kostnej oraz pobudzenie procesów kościotworzenia, znajdujące odzwierciedlenie w zmianie stężenia markerów przemiany kostnej w osoczu i w moczu (np. C-telopeptyd oraz markery tworzenia kości: osteokalcyna, N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I oraz frakcja kostna fosfatazy alkalicznej). Tłumienie markerów przemiany kostnej było wyraźne po 3 miesiącach i utrzymywało się w ciągu 36-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu PEARL.

5-letnie wyniki dużego, wielonarodowego badania leczenia złamań kości (PEARL)

Wpływ preparatu FABLYN na częstość występowania złamań kości (Tabela 2) badano przez 5 lat; BMD oraz biomarkery przebudowy kości u kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą badano przez 3 lata w badaniu PEARL. Badana populacja składała się z 8556 kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą określaną na podstawie niskiego poziomu BMD (BMD kręgow lub stawów biodrowych niższe o co najmniej 2,5 x odchylenie standardowe od średniej wartości u zdrowych młodych kobiet). Mediana wieku kobiet włączonych do badania wynosiła 67 lat (zakres 59 do 80 lat), zaś mediana czasu od menopauzy wynosiła 20 lat. Wszystkie kobiety uczestniczące w badaniu otrzymywały wapń (1000 mg/dobę) oraz witaminę D (400-800 j.m./dobę).

Tabela 2: Częstość występowania złamań u kobiet w okresie pomenopauzalnym w ciągu 5 lat

	FABLYN	Placebo	Względne zmniejszenie ryzyka (95% CI) vs placebo
Nowe złamania kręgow widoczne w badaniu radiograficznym	n=2748 5,6%	n=2744 9,3%	41% ^a (28%, 52%)
Nowe złamania kręgow widoczne w badaniu radiograficznym u pacjentek z ≥ 1 złamaniem na początku badania	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% ^b (21%, 57%)
Nowe złamania kręgow widoczne w badaniu radiograficznym u pacjentek bez przeważających złamań na początku badania	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% ^c (23%, 55%)
Nowe złamania kręgow widoczne w badaniu radiograficznym u pacjentek bez przeważających	n=2852 8.1%	n=2852 10,4%	24% ^d (9%, 36%)

złamań na początku badania			
Wszystkie złamania kliniczne	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% ^c (12%, 36%)
Skróty: n= liczba pacjentek; CI = przedział ufności ^a p < 0.0001; ^b p = 0.0004; ^c p = 0.0002; ^d p = 0.0020; ^e p = 0.0004			

-Złamania kręgow widoczne w badaniu radiograficznym

Produkt FABLYN istotnie zmniejszał częstość nowych złamań kręgow widocznych w badaniu radiograficznym (z wyłączeniem pogorszenia wcześniejszych złamań) z 9,3% w przypadku stosowania placebo do 5,6% w przypadku stosowania produktu FABLYN (względne zmniejszenie ryzyka = 41%, p < 0,0001). Zmniejszenie częstości złamań obserwowano w pierwszym roku i utrzymywało się przez 5 lat..

IU kobiet z dominującym złamaniem kręgu na początku badania, produkt FABLYN istotnie zmniejszał częstość występowania nowych złamań kręgow widocznych w badaniu radiograficznym z 14,2% w przypadku stosowania placebo do 8,7% w przypadku stosowania produktu FABLYN (względne zmniejszenie ryzyka = 42%, p = 0,0004). U kobiet bez dominujących złamań kręgow na początku badania częstość występowania nowych złamań kręgow widocznych w badaniu radiograficznym istotnie się zmniejszył z 7,4% w przypadku stosowania placebo do 4,4% w przypadku stosowania produktu FABLYN (względne zmniejszenie ryzyka = 41%, p = 0,0002).

U istotnie mniejszej liczby kobiet występowały mnogie złamania kręgow widoczne w badaniach radiograficznych w grupie przyjmującej produkt FABLYN w porównaniu z placebo w ciągu 5 lat podawania leku (p < 0,0001).

U istotnie mniejszej liczby kobiet przyjmujących produkt FABLYN występowały umiarkowane lub ciężkie złamania kręgow (określone w skali Genanta) w porównaniu do kobiet przyjmujących placebo (5,2% u kobiet przyjmujących placebo w porównaniu do 3,3% kobiet przyjmujących produkt FABLYN; p = 0,0006).

-Złamania inne niż kręgow

Produkt FABLYN istotnie zmniejszał częstość występowania złamań innych niż kręgow z 10,4% w przypadku stosowania placebo do 8,1% w przypadku stosowania produktu FABLYN (względne zmniejszenie ryzyka = 24%, p = 0,0020). Zmniejszenie częstości złamań obserwowano w pierwszym roku i utrzymywało się ono przez 5 lat. Zmniejszenie częstości występowania złamań innych niż kręgow obserwowano również u kobiet w okresie pomenopauzalnym z ciężką osteoporozą (określane na początku badania jako BMD T-score ≤ -2.5 lędźwiowego odcinka kręgosłupa + powszechne złamania lub BMD T-score ≤ -3) (p = 0,0183).

-Wszystkie złamania kliniczne

Produkt FABLYN istotnie zmniejszał częstość występowania wszystkich złamań klinicznych z 12,1% w przypadku stosowania placebo do 9,3% w przypadku stosowania produktu FABLYN (względne zmniejszenie ryzyka = 25%, p = 0,0004). Zmniejszenie częstości złamań obserwowano w pierwszym roku i utrzymywało się ono przez 5 lat.

-Gęstość mineralna tkanki kostnej

W 3-letnim podbadaniu badania PEARL (n = 760) produkt FABLYN istotnie zwiększał poziom BMD (w porównaniu do placebo) w odcinku lędźwiowym (3,3%), w stawie biodrowym (3,0%), główce kości udowej (3,3%), krętarzu większym (3,6%), rejonie międzykrętarzowym (2,6%), trójkącie Warda (5,9%) oraz przedramieniu (1,8%) po 3 latach. Produkt FABLYN również istotnie zwiększał całkowitą mineralizację kości (BMC), w porównaniu z placebo, po 3 latach. Istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej obserwowano już po 3 miesiącach w przypadku odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz kości stawu biodrowego.

Przeprowadzono analizę pacjentek skierowanych do lekarza w celu rozważenia stosowania alternatywnego leku w leczeniu osteoporozy z jednego z poniższych powodów: a) $\geq 7\%$ utraty BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa lub $\geq 10\%$ utraty BMD szyjki kości udowej po 12 miesiącach; b) $\geq 11\%$ utraty BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa (LS) lub $\geq 14\%$ BMD utraty szyjki kości udowej po 24 miesiącach; c) ≥ 2 złamań kręgów widocznych w badaniu radiograficznym podczas badania po 24 miesiącach. Powyższe skierowania były istotnie mniej częste w grupie pacjentek przyjmujących produkt FABLYN (0,9%) w porównaniu z placebo (3,3%).

Wyniki 1-letniego badania u mieszkanek Azji

Wpływ produktu FABLYN na BMD u kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą z Japonii, Korei i Tajwanu badano również w 1-letnim, randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie ślepych badaniu leczenia osteoporozy. Populacja badana składała się z 497 kobiet z osteoporozą definiowaną jako niski poziom BMD kręgów (T-score $\leq 2,5$). Mediana wieku badanych kobiet wynosiła 63 lata (zakres 44 do 79), zaś mediana czasu od menopauzy wynosiła 13 lat. Wszystkie kobiety uczestniczące w badaniu otrzymywały wapń (600–1200 mg/dobę) oraz witaminę D (400–800 j.m./dobę).

W powyższym badaniu produkt FABLYN istotnie zwiększał BMD kręgosłupa i stawu biodrowego (w obrębie całego stawu biodrowego) od 2 do 4%. Produkt również powodował zmniejszenie poziomu markerów przemiany kostnej.

Histomorfometria kości

Kości ukształtowane podczas dwóch lat stosowania lazofoksyfenu są prawidłowej jakości. W celu dokonania oceny jakości kości, u 71 kobiet w okresie pomenopauzalnym włączonych do badań BMD po 2 latach leczenia wykonano biopsję kości. Badanie nie dostarczyło żadnych dowodów na demineralizację kości, zwłóknienie kości, toksyczność komórkową, kość splotową oraz inne nieprawidłowości wpływające na jakość kości po leczeniu lazofoksyfenem.

Wpływ na błonę śluzową macicy:

Wyniki 5 lat badania oddziaływania produktu FABLYN na błonę śluzową macicy w badaniu PEARL.

Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy kobietami przyjmującymi produkt FABLYN oraz placebo pod względem częstości występowania raka błony śluzowej macicy oraz przerostu błony śluzowej macicy.

Lazofoksyfen może być związany z łagodnym oddziaływaniem na błonę śluzową macicy: zmianami torbielowatymi w badaniu USG oraz łagodnym histologicznie zanikiem torbielowatym (rodzaj endometrium atroficznego), przyczyniającym się do zwiększenia średniej grubości błony śluzowej macicy o około 1,5 mm. W praktyce klinicznej, powyższe łagodne zmiany nie stanowią podstawy do dalszych badań u kobiet bez krwawienia z pochwy, zgodnie z wytycznymi w sprawie leczenia kobiet w okresie pomenopauzalnym (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania zmian torbielowatych błony śluzowej macicy oraz grubość śluzówki macicy analizowano w podzbiorze populacji badanej (298 pacjentek) z wykonywanym corocznie transwaginalnym badaniem ultrasonograficznym (TVU) przez 3 lata. U kobiet przyjmujących placebo częstość występowania zmian torbielowatych wynosiła 1,9% w ciągu 3 lat, zaś u kobiet przyjmujących produkt FABLYN – 20,4%. Wszystkie wyniki badań histologicznych potwierdzały łagodność charakterystyki zmian. U kobiet przyjmujących placebo średnie zmniejszenie grubości błony śluzowej macicy od początku badania wynosiło 0,7 mm w ciągu 3 lat, zaś u kobiet przyjmujących produkt FABLYN średni wzrost grubości śluzówki macicy wynosił 1,4 mm. Wzrost obserwowano po 12 miesiącach, jednak nie zmienił się istotnie w ciągu 3 lat. W niektórych przypadkach obserwowano samoistne ustąpienie po leczeniu.

U wszystkich kobiet z macicą na początku badania opisywano histologicznie łagodne polipy śluzówki macicy – u 34 spośród 2302 (1,5%) kobiet przyjmujących produkt FABLYN w porównaniu do 18 spośród 2309 (0,8%) kobiet przyjmujących placebo. W podzbiorze badanej populacji zaprojektowanym w celu analizy histologii śluzówki macicy (1080 pacjentek) z TVU wykonanym po 3 latach, opisywano histologicznie łagodne polipy śluzówki macicy u 20 spośród 366 (5,5%) kobiet przyjmujących produkt FABLYN oraz 12 spośród 360 (3,3%) kobiet przyjmujących placebo.

Całkowita częstość występowania krwawień z pochwy była niska ($\leq 2,6\%$ we wszystkich grupach). Krwawienie z pochwy opisywano u 74 (2,6%) kobiet przyjmujących produkt FABLYN w porównaniu z 37 (1,3%) kobietami przyjmującymi placebo. Liczba pacjentek przerywających leczenie z powodu krwawienia z pochwy była niska [FABLYN: 4 (0,1%), placebo: 0].

Liczba histerektomii u pacjentek w grupie przyjmującej produkt FABLYN (27/2302 pacjentek, 1,2%) oraz w grupie przyjmującej placebo (24/2309 pacjentek, 1,0%) była porównywalna. W celu dokonania oceny oddziaływania produktu FABLYN na procedury diagnostyczne macicy (np. histeroskopia, sonohisterografia po infuzji roztworu soli, biopsja śluzówki macicy, wycięcie polipa lub rozszerzenie i wyłyżeczkowanie), przeprowadzono analizę u kobiet bez planowanego monitorowania za pomocą TVU (4055 pacjentek). Procedury diagnostyczne przeprowadzono u większej liczby pacjentek przyjmujących produkt FABLYN (7,0%) w porównaniu do pacjentek przyjmujących placebo (2,7%). Procedury diagnostyczne macicy przeprowadzono u większej liczby pacjentek przyjmujących produkt FABLYN z powodu krwawienia z pochwy (co nakazywał protokół badania) oraz bezobjawowych wyników badania śluzówki macicy (np. podejrzenia polipów macicy, zgrubienia śluzówki macicy).

Oddziaływanie na piersi:

W ciągu 5 lat prowadzenia badania PEARL (obejmującego 8,556 pacjentek) leczenie produktem FABLYN w porównaniu z placebo obniżało ryzyko inwazyjnego raka piersi o 85% (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15; (CI 0,04, 0,50), ryzyko wszystkich nowotworów piersi o 79% (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21; (CI 0,08, 0,55), ryzyko inwazyjnego raka piersi ER-pozytywnego o 83% (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17; CI 0,05, 0,57) oraz ryzyko raka piersi ER-pozytywnego o 81% (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%) HR 0,19, CI 0,07, 0,56). Produkt FABLYN nie miał żadnego wpływu na ryzyko nowotworów piersi ER-negatywnych lub inwazyjnego raka piersi z ujemnymi receptorami estrogenowymi. Powyższe obserwacje potwierdzają wniosek, że lazofoksyfen nie wykazuje żadnej wewnętrznej aktywności agonistycznej w stosunku do estrogenu w tkance piersi.

Oddziaływanie na metabolizm lipidów oraz ryzyko sercowo-naczyniowe:

Oddziaływanie produktu FABLYN na profil lipidowy oceniano w 3-letnim podbadaniu badania PEARL; podbadanie objęło 1014 kobiet w okresie pomenopauzalnym. W porównaniu do placebo produkt FABLYN powodował istotne obniżenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B-100 związanej z lipoproteiną LDL oraz białka C-reaktywnego o wysokiej wrażliwości (średnie zmiany odpowiednio o -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5%); nie obserwowano żadnych istotnych zmian w stosunku do placebo pod względem cholesterolu HDL lub cholesterolu VLDL. Obserwowano statystycznie istotne podwyższenie stężenia apolipoproteiny A-1, która jest głównym składnikiem lipoprotein HDL oraz trójglicerydów w osoczu (średnie zmiany w porównaniu z placebo odpowiednio 6,1% oraz 4,9%).

Po 5 latach w ogólnej populacji badanej ($n = 8556$) częstość występowania istotnych epizodów wieńcowych, w tym zgonu z przyczyn wieńcowych, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, nowej choroby niedokrwiennej serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy oraz zabiegów rewaskularyzacji była istotnie niższa. Wystąpiło 0,51 epizodu /100 pacjentolat u pacjentek przyjmujących produkt FABLYN w porównaniu z 0,75 epizodu /100 pacjentolat u pacjentek przyjmujących placebo (HR 0,68; 95% CI 0,50, 0,93, $p = 0,016$). W tym samym badaniu po 5 latach nie obserwowano podwyższenia ryzyka udaru, w tym udaru krwotocznego, niedokrwiennego, zatorowego, udaru o nieokreślonym rodzaju oraz przemijającym ataku niedokrwinnym u pacjentek przyjmujących produkt FABLYN. Wystąpiło 0,48 epizodu /100 pacjentolat u pacjentek

przyjmujących placebo oraz 0,36 epizodu /100 pacjentolat u pacjentek przyjmujących produkt FABLYN (HR = 0,75; 95% CI 0,51, 1,10, p =0,140)..

Oddziaływanie na atrofię sromu i pochwy:

Skuteczność produktu FABLYN w leczeniu atrofii sromu i pochwy badano w dwóch 12-tygodniowych badaniach III fazy u kobiet w okresie pomenopauzalnym z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami atrofii sromu i pochwy, bez względu na występowanie osteoporozy (obejmujących 889 pacjentek). W obu badaniach produkt łagodził ciężkość najbardziej uciążliwych dla pacjentek wyjściowych objawów atrofii sromu i pochwy, obniżał pH w pochwie, obniżał odsetek komórek przypodstawnych w pochwie we wskaźniku dojrzewania (MI) oraz podwyższał odsetek komórek powierzchniowych w pochwie we wskaźniku dojrzewania (MI). Podobne pH pochwy i wskaźnika dojrzewania obserwowano w badaniu PEARL.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dyspozycję lazofoksyfenu oceniano u 758 pacjentów w konwencjonalnych badaniach farmakologii klinicznej. Dane farmakokinetyczne ponad 2000 kobiet w okresie pomenopauzalnym, w tym pacjentek z wybranych badań klinicznych osteoporozy posłużyły do analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Wchłanianie:

Lazofoksyfen jest powoli wchłaniany z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu średnio po około 6 godzinach po podaniu. Spożycie posiłku wysokotłuszczowego nie wpływa na biodostępność doustnie podawanego lazofoksyfenu. Produkt FABLYN można podawać o dowolnej porze dnia bez względu na spożywanie posiłków lub napojów.

Dystrybucja:

Pozorna objętość dystrybucji (V/F) lazofoksyfenu u kobiet w okresie pomenopauzalnym wynosi około 1350 l.

Lazofoksyfen wiąże się w dużym stopniu z białkami ludzkiego osocza (>99%). Lazofoksyfen wiąże się zarówno z albuminami, jak i z α 1-kwaśną glikoproteina; nie wpływa jednak na wiązanie warfaryny ani propranololu.

Metabolizm:

Biotransformację oraz dyspozycję lazofoksyfenu u ludzi określono po doustnym podaniu lazofoksyfenu znaczonego węglem C14. Lazofoksyfen jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Zidentyfikowano pięć szlaków metabolicznych lazofoksyfenu: bezpośrednia glukuronidacja; bezpośrednie siarczanowanie; hydroksylacja w ugrupowaniu fenylotetraliny (z późniejszym skoniugowanym metabolizmem pośrednich katecholi na drodze metylowania i glukuronidacji); utlenianie pierścienia piperolidyny; i hydroksylacja fenylu. Oznaczono trzy metabolity w osoczu: koniugat z kwasem glukuronowym, koniugat glukuronowy hydroksylovanego metabolitu oraz metylowanych katecholi.

Powinowactwa wiązania głównych krążących metabolitów lazofoksyfenu do receptora estrogenowego typu alfa oraz receptora estrogenowego typu beta były odpowiednio co najmniej 31-krotnie i 18-krotnie mniejsze niż lazofoksyfenu, co wskazuje na niewielkie prawdopodobieństwo przyczyniania się do aktywności farmakologicznej lazofoksyfenu. Utlenianie, za pośrednictwem izoenzymów CYP2D6 i CYP3A4/5 cytochromu P450, w tym sprzęganie lazofoksyfenu są dwoma głównymi mechanizmami eliminacji lazofoksyfenu z krążenia ustrojowego. Pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) lazofoksyfenu u kobiet w okresie pomenopauzalnym wynosi około 6,6 l/godz.

Eliminacja:

Okres półtrwania lazofoksyfenu wynosi około 6 dni. Lazofoksyfen oraz jego metabolity są wydalane głównie z kałem, z niewielkim udziałem wydalania z moczem metabolitów substancji czynnej. Po podaniu doustnym u ludzi lazofoksyfenu znakowanego węglem C14 w roztworze, około 72% radioaktywnej dawki było wydalane w ciągu 24 dni (około 66% z kałem oraz 6% z moczem). Mniej niż 2% podanej dawki było wydalane z moczem w postaci niezmienionego lazofoksyfenu.

Liniowość/ nieliniowość:

Lazofoksyfen wykazuje liniową farmakokinetykę w szerokim zakresie dawek po podaniu jednokrotnym (do 100 mg) oraz wielokrotnym (do 20 mg raz dziennie). Właściwości farmakokinetyczne w stanie nasycenia lazofoksyfenu są zgodne z oczekiwaniami na podstawie właściwości farmakokinetycznych po podaniu jednokrotnym.

W stanie nasycenia okres półtrwania lazofoksyfenu u kobiet w okresie pomenopauzalnym wynosi około 6 dni, powodując niewielkie wahania stężenia w ciągu 24-godzinnego przedziału dawkowania.

Dzieci:

Właściwości farmakokinetycznych lazofoksyfenu nie oceniano w populacji pediatrycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie obserwowano klinicznie znaczących różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych lazofoksyfenu w zakresie wieku 40 do 80 lat, na podstawie wyników analizy właściwości farmakokinetycznych w populacji. Dostosowanie dawki produktu FABLYN u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pochodzenie etniczne:

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnych zauważalnych różnic pod względem farmakokinetyki lazofoksyfenu w różnych grupach etnicznych. Powyższa analiza objęła 2049 kobiet w okresie pomenopauzalnym, o następującym pochodzeniu etnicznym: 85,5% rasa biała, 8,6% Latynoski, 3,4% Azjatki oraz 1,9% Afroamerykanki. Wyniki uzyskane w badaniu I fazy u kobiet z Japonii i kobiet rasy białej były zgodne z analizą właściwości farmakokinetycznych populacji i wykazały brak zauważalnych różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych lazofoksyfenu w tych dwóch populacjach.

Płeć:

Ponieważ produkt FABLYN jest wskazany do stosowania wyłącznie u kobiet w okresie pomenopauzalnym, nie przeprowadzono oceny wpływu płci na farmakokinetykę lazofoksyfenu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Lazofoksyfen badano w jednokrotnej dawce 0,25 mg u zdrowych ochotniczek i pacjentek z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Stężenie osocze lazofoksyfenu było w przybliżeniu równe u zdrowych ochotniczek oraz pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha) oraz umiarkowanie podwyższone (38%) u pacjentek z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha) w porównaniu do zdrowych ochotniczek. Powyższe różnice nie były uznawane za znaczące klinicznie. U pacjentek z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby dostosowanie dawki produktu FABLYN nie jest konieczne. Nie badano pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Ponieważ mniej niż 2% lazofoksyfenu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, nie przeprowadzono badania u pacjentów z niewydolnością nerek. W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pod względem farmakokinetyki lazofoksyfenu pomiędzy kobietami w okresie pomenopauzalnym z szacowanym klirensiem kreatyniny na poziomie 32 ml/min oraz pacjentek z prawidłowym klirensiem kreatyniny. U pacjentek z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowanie dawki produktu FABLYN nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W żadnym z zestawów zastosowanych testów nie wykazano genotoksycznych właściwości lazofoksyfenu. W dwuletnich badaniach kancerogenności na szczurach (≥ 1 mg/kg/dobę; 7 krotnie większa ekspozycja układowa niż u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę mierzona jako AUC) obserwowano podwyższoną częstość występowania gruczolaka lub raka z nabłonka kanalików nerkowych u samców oraz guzów z komórek warstwy ziarnistej jajników u samic. W podobnym 2-letnim badaniu na myszach (≥ 2 mg/kg/dobę; mniej niż ekspozycja układowa po podaniu dawki 0,5 mg/dobę u ludzi mierzona jako AUC), obserwowano podwyższoną częstość występowania gruczolaka i raka kory nadnerczy, guzów z komórek śródmiąższowych jąder, łagodnych oraz złośliwych guzów jajników oraz łagodnych polipów macicy. Chociaż uważa się, że wszystkie powyższe nowotwory powstają na skutek mechanizmów hormonalnych specyficznych dla gryzoni, ich znaczenie dla ludzi nie jest obecnie znane. W 3- i 5-letnich badaniach klinicznych częstość występowania raka podczas leczenia lazofoksyfenem nie była większa niż w przypadku placebo.

Lazofoksyfen nie wykazywał działania teratogennego u szczurów w dawce do 10 mg/kg (około 53-krotności AUC u ludzi) lub królików w dawce do 3 mg/kg (poniżej poziomu ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi). Zwiększona częstość występowania perforacji odbytu, niewielkiego rozmiaru ogona, obrzęku i zagięć kończyn obserwowana u płodów ciężarnych szczurów przy dawce 100 mg/kg (przekracza około 400-krotnie AUC u ludzi) jest łączona ze zwiększoną śmiertelnością zarodkowo- płodową i ogólnymi zaburzeniami rozwoju. W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach otrzymujących lazofoksyfen niewielki wpływ na zdolność reprodukcyjną samców występował po podaniu dawki ≥ 10 mg/kg/dobę (około 42-krotnie przewyższa AUC u ludzi), objawiając się obniżeniem wskaźnika kopulacji, miejsc zagnieżdżenia oraz spłodzonych płodów; natomiast obniżoną płodność oraz wzrost utraty przed- i poimplantacyjnej prowadzącej do zmniejszonej wielkości potomstwa oraz wydłużonego porodu obserwowano u samic otrzymujących $\geq 0,01$ mg/kg/dobę (poniżej poziomu ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi). W badaniu przedurodzeniowym i pourodzeniowym u szczurów lazofoksyfen w dawce $\geq 0,01$ mg/kg/dobę opóźniał i/lub zakłócał przebieg porodu, powodował podwyższoną śmiertelność młodych podczas porodu, zmieniał osiąganie etapów rozwojowych oraz hamował wzrost. Podsumowując, oddziaływanie na reprodukcję i rozwój obserwowane u zwierząt jest zgodne z działaniem leków z grupy SERM.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu FABLYN są dostępne w blistrach (PCW) ze spodem z aluminiowej folii lub w pojemnikach (HDPE) z polietylenowym zamknięciem z aluminiową folią od spodu chroniącym przed dostępem dzieci.

Opakowania blistrowe zawierają po 7, 28 lub 30 tabletek; pojemniki zawierają 90 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie..

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24 Luty 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Nie dotyczy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do zapewnienia, że przed wprowadzeniem do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać lek FABLYN lub zlecać badanie ginekologiczne USG u pacjentek przyjmujących lek FABLYN będą mieli dostęp do programu edukacyjnego o minimalizacji ryzyka.

Program będzie dostępny zarówno w postaci elektronicznej i drukowanej, które są równoważne pod względem treści.

Materiały do programu będą dostarczone w następujący sposób:

- Internet
- CD
- Wydruk

Program ma na celu przekazanie kluczowych komunikatów:

- Stosowanie produktu FABLYN zwiększa ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE)
- Podejścia zalecane w celu złagodzenia ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych na podstawie ChPL, w tym przeciwwskazania produktu FABLYN u pacjentów z aktywną postacią żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.
- Produkt FABLYN powoduje zmiany morfologiczne, w szczególności zanik torbielowaty błony śluzowej macicy. Prowadzi to do zwiększenia średniej grubości śluzówki macicy.
- Wyniki badań klinicznych wskazują, że zmiany morfologiczne wywoływane przez produkt FABLYN są łagodne i nie wymagają dalszych badań, chyba że wystąpi krwawienie z pochwy.
- Odniesienia do odpowiednich wytycznych międzynarodowych dotyczących badań kontrolnych macicy.
- Konieczność przerwania stosowania produktu FABLYN oraz przeprowadzenia badania w przypadku niewyjaśnionego krwawienia z macicy.

Program będzie obejmował pełen tekst ChPL.

Podmiot odpowiedzialny zapewni również dostęp do programu edukacyjnego dla patologów. Program ten powinien być skierowany na interpretację wyników biopsji śluzówki macicy u kobiet leczonych produktem FABLYN. Musi być on zgodny z międzynarodowymi wytycznymi oraz potwierdzony przez dane opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań oraz dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określonych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ustalonym w wersji 1.4 Planu zarządzania ryzykiem (RMP), przedstawionym w module 1.8.2 wniosku o wydanie zezwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz wszystkich kolejnych aktualizacjach RMP uzgodnionych przez CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP w sprawie systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych do stosowania u ludzi, zaktualizowany RMP należy złożyć równocześnie z kolejnym okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto, należy złożyć zaktualizowany RMP:

- w przypadku uzyskania nowych informacji mogących wpłynąć na aktualną specyfikację bezpieczeństwa, plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub działania skierowane na minimalizację ryzyka
- w ciągu 60 dni od zajścia odpowiedniego ważnego wydarzenia (dotyczącego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub ograniczenia ryzyka)
- na żądanie EMEA

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON - 30 tabletek powlekanych****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FABLYN 500 mikrogramów tabletek powlekanych

Lazofoksyfen**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletkę powlekana zawiera lasofoksyfenu winian, w ilości odpowiadającej 500 µg lasofoksyfenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone.

Nie stosować jeśli pudełko zostało otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

FABLYN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON – 7 tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABLYN 500 mikrogramów tabletek powlekanych

Lazofoksyfen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera lasofoksyfenu winian, w ilości odpowiadającej 500 µg lasofoksykenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone.

Nie stosować jeśli pudełko zostało otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

FABLYN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON - 90 tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABLYN 500 mikrogramów tabletek powlekanych

Lazofoksyfen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę powlekana zawiera lasofoksyfenu winian, w ilości odpowiadającej 500 µg lasofoksykenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone.

Nie stosować jeśli pudełko zostało otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

FABLYN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON - 28 tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABLYN 500 mikrogramów tabletek powlekanych

Lazofoksyfen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę powlekana zawiera lasofoksyfenu winian, w ilości odpowiadającej 500 µg lasofoksyfenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone.

Nie stosować jeśli pudełko zostało otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

FABLYN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

FABLYN 500 mikrogramów Tabletki powlekane

Lazofoksyfen

Do stosowania doustnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

90 tabletek powlekanych

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - 7 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABLYN 500 mikrogramów Tabletki powlekane

Lazofoksyfen

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eberth

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Pon

Wt

Sr

Czw

Pt

So

Nd

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – 30 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABLYN 500 mikrogramów Tabletki powlekane

Lazofoksyfen

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eberth

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – 28 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABLYN 500 mikrogramów Tabletki powlekane

Lazofoksyfen

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eberth

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Pon

Wt

Sr

Czw

Pt

So

Nd

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

FABLYN 500 mikrogramów Tabletki powlekane Lazofoksyfen

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest FABLYN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem FABLYN
3. Jak zażywać FABLYN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać FABLYN
6. Inne informacje

1. CO TO JEST FABLYN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek FABLYN stosowany jest w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (osteoporoza postmenopauzalna), narażonych na łamliwość kości, szczególnie kości kręgosłupa, stawu biodrowego i nadgarstków.

Lek należy do grupy leków tzw. selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (ang. -Selective Estrogen Receptor Modulators - SERM). U kobiet z osteoporozą pomenopauzalną lek FABLYN zmniejsza ryzyko zarówno złamań kręgosłupa (złamania kręgowce), jak i innych złamań (złamania inne niż kręgowce), ale nie zmniejsza ryzyka złamania kości biodrowej. złamań w stawie biodrowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM FABLYN

Kiedy nie zażywać FABLYN

- jeśli u pacjentki stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na lasofoksyfen lub którykolwiek z pozostałych składników leku FABLYN.
- jeśli u pacjentki występują lub występowały w przeszłości zakrzepy krwi, np. w żyłach, płucach lub oczach (zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej lub zakrzepica żyły siatkówki).
- jeśli u pacjentki występuje jakiegokolwiek krwawienie z pochwy. Przyczyny krwawienia muszą być określone przez lekarza **przed rozpoczęciem leczenia**.
- jeśli pacjentka może zajść w ciążę.
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując FABLYN

- **w przypadku unieruchomienia przez pewien czas**, np. z powodu przyjęcia do szpitala, konieczności pozostania w łóżku w okresie rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym lub po chorobie, ponieważ może to zwiększać ryzyko zakrzepów krwi (zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej lub zakrzepica żyły siatkówki). **Lekarz może zalecić przerwanie leczenia na co najmniej 3 tygodnie wcześniej**. Stosowanie leku FABLYN można wznowić natychmiast po odzyskaniu mobilności oraz w porozumieniu z lekarzem.
- pacjentki przyjmujące lek FABLYN powinny chodzić lub gimnastykować nogi w regularnych odstępach czasu podczas długich podróży. Długotrwałe siedzenie w niezmienionej pozycji może utrudniać krążenie krwi i zwiększać ryzyko zakrzepów.
- Prawdopodobieństwo, że lek FABLYN wywoła krwawienie z pochwy jest niewielkie, dlatego każde krwawienie z pochwy występujące w trakcie przyjmowania leku FABLYN powinno być traktowane jako nieoczekiwane. Lekarz powinien poinformować o możliwości wystąpienia takiego prawdopodobieństwa.

Poniżej przedstawiono przyczyny, z powodu których lek może być dla pacjentki nieodpowiedni.

Przed rozpoczęciem stosowania leku FABLYN należy to omówić z lekarzem:

- jeśli u pacjentki występuje lub występował w przeszłości rak piersi
- w przypadku wystąpienia jakichkolwiek niewyjaśnionych nieprawidłowości dotyczących piersi.
- jeśli u pacjentki występuje ciężka choroba wątroby
- jeśli u pacjentki występuje ciężka choroba nerek.

Zażywanie FABLYN z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. W przypadku stosowania estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej lek FABLYN może nie być odpowiedni.

Zażywanie FABLYN z jedzeniem i pićm

Lek FABLYN może być stosowany niezależnie od spożywania posiłków i napojów.

Ciąża i karmienie piersią

Lek FABLYN może być stosowany wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie może być stosowany przez kobiety, które nadal mogą zajść w ciążę.

Leku FABLYN nie wolno stosować w ciąży lub w okresie karmienia piersią, ponieważ jest on wydzielany z mlekiem matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Lek FABLYN nie powoduje żadnych znanych zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje o niektórych składnikach FABLYN

Lek FABLYN zawiera laktozę. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed zażyciem leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. JAK ZAŻYWAĆ FABLYN

Lek FABLYN należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowana dawka leku to jedna tabletkę na dobę.

Tabletki należy połykać w całości. Lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Lek można popijać wodą lub innym napojem.

Ponadto lekarz może zalecić przyjmowanie suplementów zawierających wapń lub witaminę D podczas stosowania leku FABLYN, jeśli ich codzienne spożycie uzna za niewystarczające.

Zażycie większej niż zalecana dawki FABLYN

W razie zażycia większej niż zalecana ilości tabletek należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zażycia FABLYN

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze i kontynuować stosowanie leku.

Przerwanie stosowania FABLYN

Przed przerwaniem stosowania leku FABLYN należy skonsultować się z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, FABLYN może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych występujących podczas badań leku FABLYN była łagodna.

Poniżej wymienione działania niepożądane mogą występować z różną częstością:

- Bardzo częste działania niepożądane: występują u ponad 1 na 10 pacjentek
- Częste: występują od 1 do 10 na 100 pacjentek
- Niezbyt częste: występują od 1 do 10 na 1000 pacjentek
- Rzadkie: występują od 1 do 10 na 10 000 pacjentek
- Bardzo rzadkie: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentek
- Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Bardzo częste działania niepożądane

- Skurcze mięśni

Częste działania niepożądane

- Uderzenia gorąca
- Zaparcia
- Ucisk w podbrzuszu
- Upławy
- Nadmierne pocenie

Niezbyt częste działania niepożądane

- Infekcje dróg moczowych, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, parcie na mocz, nietrzymanie moczu
- Ból lub ucisk brzucha, ból pleców, szyi, stawów i w klatce piersiowej
- Zmęczenie, nieprawidłowe lub nadmierne krwawienie, najczęściej z nosa
- Cukrzyca (typowymi objawami są: nadmierne pragnienie, częste oddawanie moczu)
- Uczucie pieczenia, zawroty głowy, drętwienie, upośledzenie pamięci, upośledzona lub częściowa utrata ruchliwości kończyny, ból głowy, zespół niespokojnych nóg (nieodparta potrzeba poruszania nogami w celu powstrzymania nieprzyjemnego uczucia)
- Nieprawidłowe lub nieregularne tętno, przyspieszone tętno
- Obrzęk rąk, ramion, stóp lub nóg, ból kończyn
- Kaszel, trudności w oddychaniu, zatkany nos, ciekący nos
- Suchość w ustach, wzdęcia (nadmierna ilość gazów w żołądku lub jelitach), ból żołądka
- Suche oczy, wypadanie włosów, wysypka skórna, nocne pocenie, swędzenie, uczucie gorąca, przyrost masy ciała
- Sztywność piersi, ból piersi, krwawienie z pochwy, swędzenie narządów rozrodczych

Rzadkie działania niepożądane

- Infekcje ucha, oka, dróg oddechowych lub skóry, biegunka, krew w stolcu
- Zmiany apetytu
- Koszmary senne, wahania nastroju
- Zawroty głowy, zaburzenia smaku, drgawki, migrena, osłabienie ramion i nóg, rwa kulszowa (ból w dolnej części pleców, pośladków i/lub różnych częściach nóg i stóp, na ogół po jednej stronie ciała)
- Upośledzenie widzenia, ból oczu, swędzenie oczu, obrzęk powiek, zaczerwienienie oczu, ból ucha
- Zmiany na wargach, zmiany w oddawaniu stolca, trudności w przełykaniu, owrzodzenia jamy ustnej, zgaga, ból jamy ustnej, ból odbytu
- Żółtaczką (zazółcenie skóry i oczu), zmiany wyników badań krwi i czynności wątroby
- Sucha skóra, nietypowa budowa włosów, zaburzenia budowy paznokci, wysypka skórna, ciemnienie skóry, zmiana kształtu palców, zmiany skórne
- Bolesne oddawanie moczu, krew w moczu
- Wydzielina z piersi, guzki w piersiach, ból pochwy, żylakowatość żył
- Spowolnione tętno w stopach, powstawanie siniaków

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ FABLYN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować FABLYN po upływie terminu ważności zamieszczonego na Nie stosować leku FABLYN po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub butelce oraz na opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca..

Brak szczególnych warunków przechowywania

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera FABLYN

- Substancją czynną leku jest lasofoksyfen. Każda tabletkowa powlekana zawiera lazofoksyfenu winian w ilości odpowiadającej 500 mikrogramom lazofoksyfenu.
- Inne składniki leku to: laktoza bezwodna; celuloza mikrokrystaliczna; kroskarmeloza sodowa; krzemionka koloidalna bezwodna; magnezu stearynian; żółcień pomarańczowa FCF (E110); hypromeloza; laktoza jednowodna; tytanu dwutlenek (E 171) oraz triacetyna.

Jak wygląda FABLYN i co zawiera opakowanie

Tabletki leku FABLYN to trójkątne, powlekane tabletki koloru brzoskwińskiego z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „OPR 05” po drugiej stronie.

Tabletki są dostępne w blistrach po 7, 28 lub 30 tabletek oraz pojemnikach zawierających 90 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiotem odpowiedzialnym jest Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Niemcy.

Wytwórcą jest Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Niemcy.

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu