

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém tartarato de lasofoxifeno, equivalente a 500 µg de lasofoxifeno.

Excipiente: Cada comprimido revestido por película contém 71,34 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película cor salmão, triangulares, gravados com “Pfizer” num dos lados e “OPR 05” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

FABLYN é indicado no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fractura. Foi demonstrada uma redução significativa na incidência de fracturas vertebrais e não vertebrais, mas não da anca (ver secção 5.1).

No processo de decisão da escolha de FABLYN ou de outras terapêuticas, incluindo estrogénios, para uma mulher pós-menopáusicas, deve ter-se em consideração os sintomas menopáusicos, os efeitos sobre os tecidos uterino e mamário, e os riscos e benefícios cardiovasculares (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos (mulheres pós-menopáusicas):

A posologia recomendada é de um comprimido de 500 µg por dia.

O comprimido pode ser tomado a qualquer altura do dia, independentemente da ingestão de alimentos e bebidas.

Devem ser adicionados à dieta suplementos de cálcio e/ou vitamina D se a ingestão diária for insuficiente. As mulheres pós-menopáusicas requerem uma média de 1500 mg/dia de cálcio elementar. A ingestão de vitamina D recomendada é de 400 -800 UI diárias.

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos:

FABLYN não é indicado para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que é apenas para utilização em mulheres pós-menopáusicas. Consequentemente, a segurança e eficácia não foram estudadas (ver secção 5.2).

Mulheres idosas (idade ≥ 65 anos):

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosas (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática::

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Não foi avaliada a segurança e eficácia de lasofoxifeno em doentes com insuficiência hepática com teste da função hepática > 1,5 ULN, pelo que FABLYN deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Insuficiência renal::

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (ver secção 5.2). Não foi avaliada a segurança e eficácia de lasofoxifeno em doentes com insuficiência renal grave; pelo que, FABLYN deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Devido à natureza crónica do processo da doença, FABLYN destina-se a uma utilização prolongada (ver secção 5.1).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

História actual ou anterior de acontecimentos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia central da retina

Hemorragia uterina inexplicável.

Gravidez e aleitamento: FABLYN destina-se apenas para utilização em mulheres pós-menopáusicas. Não deve ser utilizado por mulheres em idade fértil, grávidas e mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em ensaios clínicos, as mulheres tratadas com FABLYN tiveram um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos venosos (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) comparativamente ao placebo. Podem também ocorrer outros acontecimentos tromboembólicos venosos. Foi também notificado mais frequentemente com FABLYN, comparativamente ao placebo, tromboflebite superficial, um acontecimento menos grave. Deve ter-se em consideração o factor risco-benefício, em doentes em risco de acontecimentos tromboembólicos de qualquer etiologia (ver secções 4.3 e 4.8). O tratamento com FABLYN deve ser interrompido pelo menos 3 semanas antes e durante a imobilização prolongada (por exemplo, recuperação pós-cirúrgica, descanso prolongado na cama), porque a imobilização aumenta o risco de acontecimentos tromboembólicos venosos independentemente da terapêutica, e só deve ser retomado após a doente estar completamente em regime de ambulatório. Adicionalmente, as mulheres em tratamento com FABLYN devem ser aconselhadas a movimentarem-se periodicamente durante uma viagem prolongada

Qualquer hemorragia vaginal inexplicável deve ser investigada, conforme clinicamente indicado. Os grupos tratados com FABLYN e com placebo tiveram incidências semelhantes de hiperplasia do endométrio e cancro do endométrio (ver secção 5.1).

O lasofoxifeno esteve associado a efeitos benignos no endométrio. Estes incluem, em alguns indivíduos, um pequeno excesso na incidência de hemorragia vaginal, bem como alteração cística do endométrio, observada por ecografia, e atrofia cística histologicamente benigna (uma variante de endométrio atrófico). Estes resultados císticos contribuíram para um aumento de aproximadamente 1,5 mm na espessura média do endométrio. Como consequência destes efeitos benignos, no ensaio PEARL, um maior número de doentes tratadas com FABLYN tiveram uma técnica de diagnóstico uterino quando comparado com as que receberam placebo (ver secção 5.1). No entanto, na prática clínica, estes resultados benignos não justificam uma avaliação mais aprofundada em mulheres que

não tenham hemorragia vaginal (de acordo com as recomendações para as mulheres pós-menopáusicas), porque os riscos dos procedimentos de diagnóstico uterino em mulheres assintomáticas prevalecem sobre quaisquer benefícios. Os patologistas devem ter conhecimento do historial da utilização de lasofoxifeno quando fazem a avaliação histológica do endométrio, de modo a assegurar um diagnóstico correcto da atrofia cística benigna, quando presente.

Não foi estudada a utilização concomitante do FABLYN e estrogénios sistémicos ou terapêutica hormonal, pelo que a utilização concomitante de FABLYN com estrogénios sistémicos não é recomendada.

Não foi estudada a utilização de FABLYN em mulheres com antecedentes de cancro da mama. Não existem dados disponíveis sobre a sua utilização concomitante com fármacos utilizados no tratamento do cancro da mama inicial ou avançado. Assim, FABLYN deve ser usado no tratamento da osteoporose, somente após o tratamento do cancro da mama, incluindo a terapêutica adjuvante, ter terminado.

Qualquer alteração mamária inexplicável que ocorra durante a terapêutica com FABLYN deve ser investigada. A utilização de FABLYN não elimina o risco de cancro da mama (ver secção 5.1).

FABLYN pode aumentar a incidência dos afrontamentos e não é eficaz na redução dos afrontamentos associados com o défice em estrogénios. Em algumas doentes assintomáticas, os afrontamentos podem ocorrer logo após o início da terapêutica.

Dados clínicos limitados sugerem que em doentes com antecedentes de hipertrigliceridémia (> 5,6 mmol/l) induzida por estrogénio oral, o lasofoxifeno pode estar associado a um aumento acentuado dos níveis séricos dos triglicéridos. Doentes com este antecedente clínico devem ter os níveis séricos dos triglicéridos monitorizados quando tomam lasofoxifeno.

O lasofoxifeno liga-se fortemente às proteínas, é predominantemente eliminado por metabolismo e tem a probabilidade de passar pela circulação entero-hepática (ver secção 5.2). Não foram avaliadas a segurança e eficácia do FABLYN em doentes com teste da função hepática > 1,5 ULN; pelo que, FABLYN deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Não foram avaliadas a segurança e eficácia de FABLYN em doentes com insuficiência renal grave; pelo que FABLYN deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

FABLYN contém lactose. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de *Lapp* ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Com base na ausência de efeitos clinicamente relevantes da colestiramina (resina permutadora de aniões), fluconazol (inibidor do CYP2C9), cetoconazol (inibidor do CYP3A4/5) e paroxetina (inibidor do CYP2D6) na farmacocinética do lasofoxifeno, é pouco provável que outras resinas permutadoras de aniões e outros inibidores destas isoformas do citocromo P450 produzam alterações clinicamente significativas na exposição de FABLYN, não sendo necessário ajuste de dose.

A depuração de lasofoxifeno pode estar aumentada em doentes tratados cronicamente com indutores do CYP3A4 e uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferases (UGTs) (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos e hipericão), resultando em concentrações reduzidas no estado estacionário e que podem resultar numa eficácia reduzida.

Cetoconazol – Este forte inibidor do CYP3A4/5 aumenta em 20% a exposição sistémica de lasofoxifeno, o que não é considerado ser clinicamente significativo.

Paroxetina – Este forte inibidor do CYP2D6 aumenta em 35% a exposição sistémica de lasofoxifeno, o que não é considerado ser clinicamente significativo.

Inibidores da bomba de protão – não estão disponíveis dados sobre o efeito da administração concomitante de inibidores das bombas de protão (IBP) com lasofoxifeno; deste modo, deve ser considerada com precaução a utilização destes fármacos com lasofoxifeno

Em estudos clínicos o lasofoxifeno não alterou o metabolismo do dextrometorfano (substrato do CYP2D6) e cloroazona (substrato do CYP2E1) ou a farmacocinética da varfarina (substrato do CYP2C9), metilprednisolona (substrato do CYP3A4) ou digoxina (substrato da glicoproteína-P MDR1). Deste modo é pouco provável que FABLYN altere a farmacocinética de medicamentos que são eliminados por via do metabolismo destas isoformas do citocromo P450, ou são transportados pela glicoproteína-P MDR1.

Varfarina – O lasofoxifeno não teve efeito na farmacocinética da varfarina – R e -S. A AUC média do INR (*international normalized ratio*) e o valor máximo do INR após uma administração única de varfarina com lasofoxifeno foram, aproximadamente, 8% e 16% inferiores, respectivamente, do que após a administração de varfarina isolada. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

FABLYN destina-se apenas para utilização em mulheres pós-menopáusicas. FABLYN não deve ser administrado a mulheres em idade fértil (ver secção 4.3). Não existem dados suficientes sobre a utilização de lasofoxifeno em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Aleitamento

FABLYN destina-se apenas para utilização em mulheres pós-menopáusicas. FABLYN não deve ser tomado durante o aleitamento (ver secção 4.3). Desconhece-se também se o lasofoxifeno é excretado no leite materno. Estudos efectuados em animais demonstraram excreção de lasofoxifeno no leite

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Desconhecem-se os efeitos de FABLYN sobre a capacidade de condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do FABLYN no tratamento da osteoporose foi avaliada num ensaio de fractura de fase 3 (estudo PEARL), de grande dimensão (8556 doentes), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, multinacional. A duração do tratamento nas mulheres pós-menopáusicas foi de 60 meses, 2852 doentes foram aleatorizadas para o tratamento com FABLYN e 2852 foram aleatorizadas para o tratamento com placebo.

O tratamento foi interrompido devido a acontecimentos adversos em 12,9% das mulheres tratadas com FABLYN e 12,3% das mulheres tratadas com placebo, neste estudo.

Acontecimentos tromboembólicos venosos: As reacções adversas mais graves relacionadas com a utilização de FABLYN foram acontecimentos tromboembólicos venosos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia central da retina). Durante 5 anos de seguimento, 37 mulheres tratadas com FABLYN (1,3%, ou 2,90 por 1000 doentes ano) tiveram acontecimentos

tromboembólicos venosos comparativamente a 18 mulheres tratadas com placebo (0,6%, ou 1,41 por 1000 doentes ano) e a taxa de risco foi de 2,06 (IC 95%: 1,17; 3,61).

Foi observada nas doentes tratadas com lasofoxifeno, no estudo PEARL, uma ligeira diminuição da contagem das plaquetas (aproximadamente 4%), tal como o observado com outros Moduladores Selectivos do Receptor do Estrogénio (SERM).

As reacções adversas frequentes consideradas relacionadas com o tratamento com FABLYN foram espasmos musculares, afrontamentos e leucorreia. Os espasmos musculares ocorreram em cerca de 1 em 9 doentes. Os afrontamentos ocorreram em cerca de 1 em 11 doentes e foram notificados mais frequentemente durante os primeiros 6 meses de tratamento. A leucorreia ocorreu em cerca de 1 em 26 doentes

A segurança de FABLYN no tratamento da osteoporose foi também avaliada num ensaio de fase 2 controlado com placebo em mulheres Japonesas, Coreanas e de Taiwan. A duração do tratamento em mulheres pós-menopáusicas foi de 12 meses; 124 foram expostas ao FABLYN e 125 foram expostas ao placebo. O tratamento foi interrompido devido a um efeito adverso em 3,2% das mulheres tratadas com FABLYN e 8,0% nas mulheres tratadas com placebo, neste estudo.

A Tabela 1 lista as reacções adversas que ocorreram nos dois ensaios clínicos de tratamento da osteoporose cuja incidência foi superior ao placebo.

A maioria das reacções adversas que ocorreram durante os estudos foram ligeiras e geralmente não necessitaram de interrupção do tratamento.

As reacções adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). As reacções adversas não são apresentadas por ordem decrescente de gravidade, mas sim por ordem alfabética, dentro de cada classe de sistema de órgãos e frequência.

Tabela 1: Reacções adversas observadas nos ensaios clínicos controlados com placebo no tratamento da osteoporose em maior número nas mulheres tratadas com FABLYN do que nas mulheres tratadas com placebo

Infecções e infestações	
<i>Pouco frequentes:</i>	Candidíase vaginal, infecções do tracto urinário, infecção vaginal, vulvovaginite
<i>Raras:</i>	Artrite infecciosa, bronquite, candidíase genital, celulite, cervicite, diverticulite, furúnculo, herpes ocular, impetigo, infecção fúngica, labirintite, pielonefrite, piometrite
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	
<i>Pouco frequentes:</i>	Fibroma, liomioma uterino
<i>Raras:</i>	Fibroma da mama, hemangioma, leiomioma, leucemia linfocítica crónica, melanócitos, neoplasia, neoplasia benigna da mama, neoplasia do endométrio, neoplasia do sistema reprodutivo feminino, neoplasia hepática maligna, nevos mieloma múltiplo, tumor benigno da paratiróide
Doenças do sangue e do sistema linfático	
<i>Pouco frequentes:</i>	Anemia, macrocitose, trombocitopenia
<i>Raras:</i>	Anemia megaloblástica, hipocromia
Doenças do sistema imunitário	
<i>Raras:</i>	Alergia sazonal
Doenças endócrinas	
<i>Raras:</i>	Hiperparatiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	

<i>Pouco frequentes:</i>	Diabetes mellitus
<i>Raras:</i>	Anorexia, aumento do apetite, diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, diminuição do apetite, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, hipofostatemia, tetania
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>Raras:</i>	Perturbações ciclotímicas, sonhos anómalos,
Doenças do sistema nervoso	
<i>Pouco frequentes:</i>	Cefaleia, enfarte cerebral, sensação de queimadura, síndrome das pernas irrequietas
<i>Raras:</i>	Alteração da memória, amnésia, cefaleia vascular, ciática, compressão de nervo, demência do tipo Alzheimer, disgeusia, doença dos neurónios motores, epilepsial, enxaqueca, enxaqueca com aura, hidrocefalia, hipogeusia, parestia, pré-síncope, vertigem postural
Afecções oculares	
<i>Pouco frequentes:</i>	Olho seco
<i>Raras:</i>	Afaquia, anisocoria,, coriorretinopatia, degenerescência macular, descolamento da retina, distúrbios visuais, doença vascular da retina, doença vascular, edema da pálpebra, hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, hiperemia conjuntival, hiperamia ocular, prurido ocular, queratoconjuntivite seca, redução da acuidade visual, retinopatia
Afecções do ouvido e do labirinto	
<i>Raras:</i>	Afecção do labirinto, desconforto auricular, vertigem posicional
Cardiopatias	
<i>Pouco frequentes:</i>	Palpitações, taquicardia
<i>Raras:</i>	Bloqueio sinusal, cardiomegália, cor pulmonar, extra-sístole supraventricular, insuficiência cardíaca, insuficiência valvular tricúspida
Vasculopatias	
<i>Frequentes:</i>	Afrontamentos
<i>Pouco frequentes:</i>	Estase venosa, flebite, ruber, tromboflebite, tromboflebite superficial, trombose venosa profunda
<i>Raras:</i>	Aneurisma aórtico, claudicação intermitente, doença arterial oclusiva, doença capilar, embolismo, estenose vascular, hematoma, hemorragia, linfoestase, trombose, trombose vascular, trombose venosa dos membros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>Pouco frequentes:</i>	Embolismo pulmonar, rinite alérgica, tosse
<i>Raras:</i>	Doença pulmonar obstrutiva crónica, granuloma pulmonar, rinite vasomotora
Doenças gastrointestinais	
<i>Frequentes:</i>	Obstipação
<i>Pouco frequentes:</i>	Dor abdominal, dor no abdomen inferior, dor no abdominal superior, flatulência, gastrite, síndrome do cólon irritável, xerostomia
<i>Raras:</i>	Colite ulcerativa, desconforto no estômago, disfagia, dor oral, duodenite, esofagites, espasmos anais, fissura anal, hérnia inguinal, pólipos gástricos, pólipos rectais, queilose, sensibilidade abdominal, úlcera duodenal, ulceração na boca, úlcera rectal
Afecções hepatobiliares	
<i>Pouco frequentes:</i>	Colelitíase, esteatose hepática
<i>Raras:</i>	Colecistite, distúrbio hepático, hepatite, icterícia, lítiasi no canal biliar
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>Frequentes</i>	Hiperhidrose

<i>Pouco frequentes:</i>	Alopécia, eritema, prurido, suores nocturnos
<i>Raras:</i>	Alteração da textura do cabelo, alteração das unhas, angioedema, edema cutâneo, eritema com prurido, eritema maculopapular, fotosensibilidade, hiperpigmentação cutânea, irritação cutânea, lesão cutânea, onicoclase, pele seca, prurido generalizado, rosácea, urticária
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>Muito frequentes:</i>	Espasmos musculares
<i>Pouco frequentes:</i>	Dor de costas, dor nas extremidades, dor no pescoço
<i>Raras:</i>	Artrite reumatóide, artropatia, baqueteamento digital, bursite, coccidinia, contratura das extremidades, contratura muscular, costochondrite, dactilite, desconforto musculoesquelético, dor na mandíbula, espasmos musculares, exostose, hemartrose, periartrite, rigidez articular, síndrome da coifa dos rotadores, tenosinovite
Doenças renais e urinárias	
<i>Pouco frequentes:</i>	Alteração uretral, incontinência urinária, nictúria, polaquiúria, urgência miccional
<i>Raras:</i>	Alteração do tracto urinário, bexiga hipertónica, cálculo na bexiga, hemorragia uretral, hipercalciúria, nefrosclerose, pólipos da bexiga urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
<i>Frequentes:</i>	Cistocelo, doença do endométrio, doença vaginal, hipertrofia do endométrio* (espessura do endométrio avaliada por sonografia), leucorreia, pólipo uterino
<i>Pouco frequentes:</i>	Alteração na mama, alteração no cérvix, displasia cervical, dor na mama, erosão cervical uterina, hemorragia genital, hemorragia pós-menopáusicas, hemorragia vaginal, hidrometra, hiperplasia endometrial** (com base nos relatórios do investigador), leucorreia, metrorragia, nódulo na mama, pólipo cervical, prolapso uterino, prolapso vaginal, prurido vulvovaginal, rectocele
<i>Raras:</i>	Adenomiose, alargamento do clítoris, alteração da vulva, alteração no mamilo, congestão da parede vaginal, dor no mamilo, dor vaginal, engurgitamento mamário, erosão vaginal, fibrose mamária, hemorragia uterina, inflamação vaginal, laceração perineal, massa nos anexos do útero, massa uterina, metaplasia cervical escamosa uterina, prurido genital, quisto nas trompas de falópio, quisto nos anexos do útero, veias varicosas da vulva
Afecções congénitas, familiares e genéticas	
<i>Raras:</i>	Malformações venosas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>Frequentes:</i>	Resposta terapêutica inesperada
<i>Pouco frequentes:</i>	Dor no peito, edema periférico, fadiga, sensação de calor
<i>Raras:</i>	Desconforto no peito, edema, hipertermia, inflamação, nódulo, pólipo, sensação de embriaguez
Exames complementares de diagnóstico	
<i>Frequentes:</i>	Aumento da aspartato aminotransferase
<i>Pouco frequentes:</i>	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da glucose no sangue, aumento das transaminases, aumento do peso, esfregaço cervical alterado
<i>Raras:</i>	Albuminémia, alteração na onda T do electrocardiograma, aumento da 5' nucleotidase, aumento da gama -glutamil transferase, aumento do LDL, aumento dos triglicéridos no sangue, creatinina sanguínea alterada, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da densidade óssea, diminuição da pulsação em esforço, diminuição do HDL, ecografia dos ovários com alterações, ecografia mamária com alterações, presença de sangue na urina, Raio-X abdominal alterado, serologia positiva para o antígeno da hepatite B
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
<i>Raras:</i>	Escoriações, fractura dos dentes, fractura vertebral, fractura vertebral torácica, lesão dos

membros, lesão esquelética, lesão genital, lesão no tecido mole

* Hipertrofia do endométrio é um termo do dicionário MedDRA que representa os resultados sonográficos da espessura do endométrio

** Acontecimentos de hiperplasia do endométrio com base no relatório do investigador em vez de resultados histopatológicos e que não necessitaram de confirmação histológica.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem com FABLYN.

Foram administradas, em mulheres pós-menopáusicas, doses únicas tão elevadas como 100 mg (200 vezes a dose unitária recomendada) e doses múltiplas tão elevadas como 10 mg/dia (20 vezes a dose recomendada) de lasofoxifeno, durante 1 ano, sem a ocorrência de reacções adversas graves relacionados com a dose.

Não existe um antídoto específico para FABLYN. Numa situação de sobredosagem, devem ser iniciadas medidas padrão de suporte com base nos sinais e sintomas das doentes.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Modulador Selectivo do Receptor do Estrogénio (SERM), código ATC: {not yet assigned}

A diminuição dos níveis de estrogénio que ocorre após a menopausa ou a ooforectomia, levam a um aumento acelerado da perda óssea devido ao aumento da renovação óssea, onde a reabsorção se sobrepõe à formação óssea. A renovação óssea aumentada provoca uma rápida perda óssea porque o aumento compensatório na formação óssea não é suficiente para compensar o aumento da reabsorção óssea. Em algumas mulheres, estas alterações vão eventualmente levar a uma diminuição da massa óssea, osteoporose, e aumento do risco de fracturas, especialmente na coluna vertebral, anca e pulso. As fracturas vertebrais são o tipo mais comum de fracturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas.

O lasofoxifeno é um SERM cujos efeitos biológicos são amplamente mediados através da ligação a receptores de estrogénio. Esta ligação origina a activação de algumas vias estrogénicas e o bloqueio de outras. O lasofoxifeno produz efeitos específicos no tecido e célula, em tecidos regulados pelo estrogénio.

Dados clínicos indicam que o FABLYN possui um efeito agonista do tipo estrogénio no osso, assim como um efeito antagonista na mama. Os efeitos de FABLYN no osso manifestam-se por uma redução nos níveis séricos e urinários dos marcadores da renovação óssea, aumento da densidade mineral óssea (DMO), e diminuição da incidência de fracturas.

Efeitos sobre o esqueleto:

Renovação óssea

Nos ensaios de tratamento da osteoporose, o tratamento com FABLYN resultou numa supressão da reabsorção óssea e formação óssea, consistente e estatisticamente significativas, tal como é demonstrado pelas alterações nos marcadores da renovação óssea séricos e urinários (por exemplo, C-telopeptido e marcadores da formação óssea: osteocalcina, propeptido N-terminal do procologénio tipo I, e fosfatase alcalina específica do osso). A supressão dos marcadores da renovação óssea foi evidente

aos 3 meses e persistiu durante um período de observação de 36 meses num sub-estudo do estudo PEARL.

Resultados de 5 anos do ensaio multinacional de grande dimensão de análise das fracturas (PEARL)

Os efeitos do FABLYN na incidência de fracturas (tabela 2) foram avaliados ao longo de 5 anos; e a densidade mineral óssea e biomarcadores ósseos em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose foram avaliados ao longo de 3 anos, no estudo PEARL. A população do estudo era de 8556 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose definida como baixa DMO (DMO das vértebras e anca de pelo menos 2,5 desvio padrão abaixo do valor médio para as mulheres jovens saudáveis). As mulheres recrutadas neste estudo tinham uma média de idades de 67 anos (entre os 59 e 80 anos) e um tempo médio de 20 anos desde a menopausa. Todas as mulheres no estudo receberam cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (400-800 UI/dia).

Tabela 2: Incidência de fracturas em mulheres pós-menopáusicas durante 5 anos

	FABLYN	Placebo	Redução do risco relativo (IC 95%) vs. Placebo
Novas fracturas vertebrais radiográficas em doentes com novas fracturas	n=2.748 5,6%	n=2.744 9,3%	41%a(28%, 52%)
Novas fracturas vertebrais radiográficas em doentes com fracturas prévias ≥ 1 em doentes com novas fracturas	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42%b(21%, 57%)
Novas fracturas vertebrais radiográficas em doentes sem nenhuma fractura prevalente no início do estudo em doentes com novas fracturas	n=1.970 4,4%	n=1.970 7,4%	41%c(23%, 55%)
Fracturas não vertebrais em doentes com fracturas não vertebrais	n=2.852 8,1%	n=2.852 10,4%	24%d(9%, 36%)
Todas as fracturas clínicas em doentes com fracturas clínicas	n=2.852 9,3%	n=2.852 12,1%	25%e(12%, 36%)
Abreviaturas: n= número de doentes; IC = Intervalo de confiança ap < 0,0001; bp = 0,0004; cp = 0,0002; dp = 0,0020; ep = 0,0004			

-Fracturas vertebrais radiográficas

O FABLYN reduziu significativamente a incidência de novas fracturas vertebrais radiográficas (excluindo o agravamento de fracturas prévias) de 9,3 % com o placebo para 5,6% com FABLYN (redução do risco relativo = 41%, $p < 0,0001$). Esta diminuição foi observada durante o primeiro ano e foi mantida durante 5 anos

Em mulheres com fracturas vertebrais prevalentes no início do estudo, o FABLYN reduziu significativamente a incidência de novas fracturas vertebrais radiográficas de 14,2 % com placebo para 8,7% com FABLYN (redução do risco relativo = 42%, $p = 0,0004$). Em mulheres sem nenhuma fractura vertebral prevalente no início do estudo, a incidência de novas fracturas vertebrais foi significativamente reduzida de 7,4% com o placebo para 4,4% com FABLYN (redução do risco reduzido = 41%, $p = 0,0002$).

No grupo de tratamento com FABLYN versus o grupo placebo durante os 5 anos de terapêutica as mulheres tiveram significativamente ($p > 0,0001$) menos fracturas vertebrais múltiplas radiográficas.

Significativamente menos mulheres tratadas com o FABLYN tiveram fracturas vertebrais moderadas a graves (como determinado pela escala Genant) comparativamente com as mulheres tratadas com placebo (5,2% de mulheres tratadas com placebo versus 3,3% de mulheres tratadas com FABLYN; $p = 0,0006$).

-Fracturas não vertebrais

O FABLYN reduziu significativamente a incidência de fracturas não vertebrais de 10,4% com o placebo para 8,1% com FABLYN (redução do risco relativo = 24%, $p = 0,0020$). Esta redução foi observada durante o primeiro ano de tratamento e foi mantida durante os 5 anos. Foi também observada em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave (definida como DMO da coluna vertebral com índice $T \leq -2.5$ desde o início do estudo + fractura prevalente ou DMO com índice $T \leq -3$) ($p = 0,0183$), a redução da incidência de fracturas não vertebrais

-Todas as fracturas clínicas

O FABLYN reduziu significativamente a incidência de todas as fracturas clínicas de 12,1% com o placebo para 9,3 % com FABLYN (redução do risco relativo = 25%, $p = 0,0004$). Esta redução foi observada durante o primeiro ano e foi mantida durante 5 anos.

-Densidade mineral óssea

Num sub-estudo de 3 anos do estudo PEARL ($n=760$), o FABLYN aumentou significativamente a DMO (comparativamente ao placebo) na coluna vertebral (3,3%), na anca (3,0%), no colo do fémur (3,3%), grande trocânter (3,6%), área intertrocantérica (2,6%), triângulo de Ward (5,9%), e antebraço (1,8%) em 3 anos. O FABLYN também aumentou significativamente o conteúdo mineral ósseo (CMO) do corpo inteiro, comparativamente ao placebo, em 3 anos. Foram observados aumentos significativos na DMO aos 3 meses na coluna vertebral e anca.

Foi realizada uma análise dos indivíduos que foram encaminhados para o seu médico para ponderar a utilização de um medicamento alternativo para o tratamento da osteoporose, se uma das seguintes condições fosse observada: a) perda $\geq 7\%$ da DMO na coluna vertebral ou perda $\geq 10\%$ da DMO no colo do fémur ao 12º mês; b) perda $\geq 11\%$ da DMO na coluna vertebral ou perda $\geq 14\%$ da DMO no colo do fémur ao 24º mês; c) número de fracturas vertebrais radiográficas ≥ 2 durante o estudo ao 24º mês. O número de indivíduos encaminhados para o médico, foram significativamente menos frequentes, no grupo de FABLYN (0,9%), comparativamente ao grupo placebo (3,3%).

Resultados do ensaio de 1 ano em indivíduos asiáticos

Foram igualmente estudados os efeitos de FABLYN na DMO em mulheres pós-menopáusicas Japonesas, Coreanas e do Taiwan com osteoporose, num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com duração de 1 ano, para o tratamento da osteoporose. A população em estudo era constituída por 497 mulheres com osteoporose como definido pela baixa DMO vertebral (índice $T \leq 2,5$). A média de idades das mulheres deste estudo foi de 63 anos (entre os 44 e 79 anos) e um tempo médio de 13 anos desde a menopausa. Todas as mulheres no estudo receberam suplementos de cálcio (600-1200 mg/dia) e vitamina D (400-800 UI/dia).

Neste estudo, o FABLYN aumentou significativamente a DMO da coluna e anca em 2 a 4%. Reduziu também os marcadores da renovação óssea.

Histomorfometria óssea

O osso formado durante os dois anos de administração do lasofoxifeno é histologicamente normal. Para avaliar a qualidade do osso, foram recolhidas biopsias do osso de 71 mulheres pós-menopáusicas recrutadas no ensaio da DMO, após 2 anos de tratamento. Não houve evidência de osteomalacia, fibrose da medula óssea, toxicidade celular, osso reticulado ou outras alterações que afectassem a qualidade do osso após o tratamento com lasofoxifeno.

Efeitos no endométrio:

São referidos de seguida os resultados dos efeitos do FABLYN no endométrio, durante 5 anos de exposição, notificados no estudo PEARL.

Não existiu diferença nas incidências do carcinoma do endométrio e hiperplasia do endométrio, nas mulheres tratadas com FABLYN e placebo.

O lasofoxifeno pode estar associado a efeitos benignos no endométrio: alteração cística do endométrio observada por ecografia e atrofia cística benigna histológica (uma variante do endométrio atrofico), que contribui para um aumento de aproximadamente 1,5 mm na espessura média do endométrio. Na prática clínica, estes resultados benignos, não justificam uma avaliação mais aprofundada em mulheres sem hemorragia vaginal, de acordo com as recomendações para as mulheres pós-menopáusicas (ver secção 4.4).

A incidência da alteração cística e da espessura do endométrio foi analisada através de um sub-estudo da população do estudo (298 doentes) por uma ecografia transvaginal (TVU) anual durante 3 anos. A incidência da alteração cística, após 3 anos, foi de 1,9% nas mulheres tratadas com placebo e 20,4% nas mulheres tratadas com FABLYN. Todos os resultados histológicos foram benignos. Nas mulheres tratadas com placebo a diminuição média a partir da linha de base na espessura do endométrio, durante 3 anos, foi de 0,7 mm e nas mulheres tratadas com FABLYN houve um aumento de 1,4 mm. O aumento foi observado aos 12 meses, e não aumentou significativamente durante os 3 anos. Em alguns casos, observou-se que estes resultados tinham resolução espontânea durante o tratamento.

Em todas as mulheres com útero no início do estudo, foram notificados pólipos benignos no endométrio em 34 das 2302 (1,5%) mulheres tratadas com FABLYN *versus* 18 em 2302 (0,8%) mulheres tratadas com placebo. Num sub-estudo da população em estudo com o objectivo de observar a histologia do endométrio (1080 doentes) com uma TVU em 3 anos, foram notificados pólipos benignos do endométrio em 20 das 366 (5,5%) mulheres tratadas com FABLYN e 12 das 360 (3,3%) mulheres tratadas com placebo.

A incidência global de hemorragia vaginal foi baixa ($\leq 2,6\%$ em todos os grupos de tratamento). Foi notificada hemorragia vaginal em 74 (2,6%) das mulheres tratadas com FABLYN *versus* 37 (1,3%) das mulheres tratadas com placebo. O número de indivíduos que descontinuaram o tratamento devido a hemorragia vaginal foi reduzido [FABLYN: 4 (0,1%), placebo:0]

O número de histerectomias no grupo tratado com FABLYN (27/2.302 doentes, 1,2%) e no grupo tratado com placebo (24/2.309 doentes, 1,0%) foi semelhante. Foi realizada uma análise para avaliar o efeito do FABLYN nos procedimentos de diagnóstico uterino (por exemplo, histeroscopia, sonohisterografia, biopsia do endométrio, polipectomia ou dilatação e curetagem) em mulheres sem uma TVU de monitorização planeada (4.055 doentes). Um maior número de doentes tratadas com FABLYN (7,0%) teve um procedimento para diagnóstico comparativamente com as doentes tratadas com placebo (2,7%). Os procedimentos de diagnóstico uterino foram realizados num maior número de doentes tratadas com FABLYN em resultado de ocorrências de hemorragias vaginais (como é exigido pelo protocolo) e resultados assintomáticos no endométrio (por exemplo, suspeita de pólipos no útero, espessura do endométrio).

Efeitos na mama:

Durante os 5 anos do estudo PEARL (que envolveu 8.556 doentes), o tratamento com FABLYN, comparativamente ao placebo, reduziu o risco de cancro da mama invasivo em 85% (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (IC 0,04; 0,50)), o risco de todos os cancros da mama em 79% (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (IC 0,08; 0,55)), o risco de cancro da mama invasivo com receptores dos estrogénios (ER) positivos em 83% (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (IC 0,05; 0,57)), o risco de cancro da mama com receptores dos estrogénios (ER) positivos em 81% (HR 0,19; IC 0,07; 0,56). FABLYN não tem qualquer efeito nos riscos de cancro da mama com receptor estrogénio negativo ou de cancro da mama invasivo com receptores dos estrogénios negativos. Estas observações corroboram a conclusão que o lasofoxifeno não possui actividade agonista estrogénica intrínseca sobre o tecido mamário.

Efeitos sobre o metabolismo lipídico e risco cardiovascular:

O efeito do FABLYN no perfil lipídico foi avaliado num sub-estudo de 3 anos do estudo PEARL, onde foram envolvidas 1014 mulheres pós-menopáusicas. Comparativamente ao placebo, o FABLYN reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol LDL, o LDL associado à apolipoproteína B-100, e proteína C reactiva altamente sensível (alterações médias: -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5%, respectivamente); não foram observadas alterações significativas *versus* o placebo no colesterol HDL ou colesterol VLDL. Verificou-se um aumento estatisticamente significativo da apolipoproteína A-1, que está associada ao colesterol HDL e triglicéridos séricos (alterações médias *vs* placebo 6,1% e 4,9%, respectivamente).

A incidência de eventos coronários graves, incluindo morte por doença coronária, enfarte do miocárdio não fatal, doença isquémica cardíaca recente, angina instável com hospitalização, e cirurgia de revascularização, na população global de estudo (N=8.556), em 5 anos, foi significativamente inferior. Nas doentes tratadas com FABLYN ocorreram 0,51 acontecimentos/100 doentes comparativamente aos 0,75 acontecimentos/100 doentes tratadas com placebo (HR 0,68; 95% IC 0,50, 0,93, p= 0,016). No mesmo estudo em 5 anos, não houve um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC), incluindo AVC hemorrágico, isquémico e embólico, AVC inespecífico e acidente isquémico transitório no grupo de doentes tratadas com FABLYN. No grupo placebo ocorreram 0,48 acontecimentos/100 doentes e 0,36 acontecimentos/100 doentes no grupo de doentes tratadas com FABLYN (HR = 0,75; 95% IC 0,51; 1,10 p = 0,140).

Efeitos na atrofia vulvovaginal:

A eficácia de FABLYN no tratamento da atrofia vulvovaginal foi investigada em dois estudos de fase 3, de 12 semanas de duração, em mulheres pós-menopáusicas com sinais e sintomas moderados a graves de atrofia vulvovaginal, independentemente do estado da osteoporose (que envolveram 889 doentes). Em ambos os estudos, diminuiu a gravidade do sintoma vulvovaginal mais incómodo para o indivíduo a partir da linha de base, o pH vaginal, a percentagem de células parabasais da vagina de acordo com o *maturation index* (MI) e aumentou a percentagem das células superficiais da vagina de acordo com o MI. Foram observados resultados similares no estudo PEARL para o pH vaginal e MI.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As características farmacocinéticas do lasofoxifeno foram avaliadas em 758 indivíduos em estudos clínicos convencionais de farmacologia. Os dados farmacocinéticos de mais de 2000 mulheres pós-menopáusicas, incluindo doentes em ensaios clínicos seleccionados de osteoporose, contribuíram para uma análise da farmacocinética populacional.

Absorção:

O lasofoxifeno é lentamente absorvido pelo tracto gastrointestinal com concentrações plasmáticas máximas atingidas, em média, aproximadamente 6 horas após a administração. A ingestão de uma refeição rica em gorduras não altera a biodisponibilidade oral do lasofoxifeno. FABLYN pode ser administrado a qualquer hora do dia sem influência da ingestão de alimentos e bebidas.

Distribuição:

O volume aparente de distribuição do lasofoxifeno em mulheres pós-menopáusicas é de, aproximadamente, 1.350 l.

O lasofoxifeno liga-se fortemente às proteínas plasmáticas humanas (>99%), ligando-se quer à albumina quer à glicoproteína ácida alfa-1, no entanto não afecta a ligação tanto da varfarina como do propranolol.

Metabolismo:

Após a administração oral de lasofoxifeno marcado com Carbono-14, foram determinadas a biotransformação e disposição do lasofoxifeno em seres humanos. O lasofoxifeno é extensivamente metabolizado nos seres humanos. Foram identificadas cinco vias metabólicas do lasofoxifeno: glucoronidação directa, sulfacção directa, hidroxilação na fracção fenil-tetralina (com subsequente metabolismo conjugativo dos intermédios do composto fenólico por metilação e glucoronidação), oxidação no anel da pirrolidina e fenil hidroxilação. Foram detectados 3 metabolitos do lasofoxifeno no plasma: o conjugado glucoronado, o glucoronado do metabolito hidroxilado e o composto fenólico metilado.

A afinidade de ligação dos principais metabolitos circulantes do lasofoxifeno para os receptor do estrogénio alfa e receptor do estrogénio beta, foi pelo menos 31 vezes e 18 vezes inferiores, respectivamente, que a verificada para o lasofoxifeno, indicativo de que é pouco provável que estes metabolitos contribuam para a actividade farmacológica do lasofoxifeno. A oxidação, por múltiplos citocromos P450 incluindo o CYP2D6 e o CYP3A4/5, e a conjugação do lasofoxifeno são os dois principais mecanismos de eliminação do lasofoxifeno da circulação sistémica. A depuração oral aparente do lasofoxifeno em mulheres pós-menopáusicas é de, aproximadamente, 6,6 l/h.

Eliminação:

O lasofoxifeno tem uma semi-vida de aproximadamente 6 dias. O lasofoxifeno e os seus metabolitos são excretados, principalmente, nas fezes, com um componente minoritário de excreção urinária das substâncias relacionadas com a substância activa. Após a administração oral, nos seres humanos, de uma solução de lasofoxifeno marcado com Carbono-14, aproximadamente 72% da dose radioactiva foi recuperada ao dia 24 (66% nas fezes e 6% na urina aproximadamente). Menos de 2% da dose administrada foi recuperada na urina na forma inalterada de lasofoxifeno.

Linearidade /Não linearidade:

O lasofoxifeno apresenta uma farmacocinética linear num amplo intervalo de doses, após a administração de dose única (até 100 mg) e a administração de doses múltiplas (até 20 mg uma vez ao dia). A farmacocinética do lasofoxifeno no estado estacionário é consistente com o esperado da farmacocinética em dose única.

No estado estacionário, a semi-vida do lasofoxifeno nas mulheres pós-menopáusicas é de, aproximadamente, 6 dias, resultando em pequenas flutuações das concentrações ao longo do intervalo posológico de 24 horas.

Pediatria:

A farmacocinética do lasofoxifeno não foi avaliada na população pediátrica.

Idosas:

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do lasofoxifeno na faixa etária dos 40 aos 80 anos de idade, com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional. Não é necessário o ajuste da dose do FABLYN em doentes idosas.

Raça:

Numa análise farmacocinética populacional, não foi detectada uma diferença clara na farmacocinética do lasofoxifeno em diferentes grupos raciais. Esta análise incluiu 2.049 mulheres pós-menopáusicas, 85,5% caucasianas, 8,6% hispânicas, 3,4% asiáticas, e 1,9% afro-americanas. Os resultados de um estudo de fase 1 em mulheres Japonesas e Caucasianas foi consistente com a análise farmacocinética populacional e não apresentou uma diferença clara na farmacocinética de lasofoxifeno nestas duas populações.

Sexo:

Não foi efectuada uma avaliação do efeito do sexo na farmacocinética do lasofoxifeno, visto FABLYN ser apenas indicado para utilização em mulheres pós-menopáusicas

Doentes com compromisso hepático:

Lasofoxifeno foi estudado, como dose única de 0,25 mg, em indivíduos saudáveis e indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado. A exposição plasmática foi, aproximadamente, a mesma em indivíduos saudáveis e em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (*Child-Plugh* classe A) e foi ligeiramente superior (38%) em indivíduos com compromisso hepático moderado (*Child-Plugh* Classe B) comparativamente a indivíduos saudáveis. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não é necessário o ajuste da dose de FABLYN para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não foram estudados indivíduos com insuficiência hepática grave (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal:

Não foi realizado um estudo em indivíduos com compromisso renal, visto que menos de 2% do lasofoxifeno é recuperado na urina como substância activa inalterada. Numa análise farmacocinética populacional, não existiram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do lasofoxifeno, entre as mulheres pós-menopáusicas com depuração da creatinina tão baixa como 32 ml/min e aquelas com depuração normal da creatinina. Não é necessário ajuste de dose de FABLYN em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O lasofoxifeno não foi genotóxico em nenhum dos testes realizados. Num estudo de carcinogenicidade com duração de 2 anos realizado em ratos (≥ 1 mg/kg/dia; 7 vezes a exposição sistémica após uma dose humana de 0,5 mg/dia, com base na AUC plasmática) verificou-se um aumento da incidência de adenoma e carcinoma tubular renal nos machos e tumores de células da granulosa do ovário nas fêmeas. No estudo correspondente de 2 anos em ratinhos (≥ 2 mg/kg/dia; inferior à exposição sistémica após uma dose humana de 0,5 mg/dia, com base na AUC plasmática) houve um aumento da incidência do adenoma e carcinoma adrenal corticóide, tumores de células intersticiais do testículo, tumores benignos e malignos nos ovários e pólipos glandulares uterinos benignos. Apesar de se acreditar que todos estes tumores são o resultado de mecanismos hormonais específicos dos roedores, a sua relevância para os seres humanos é actualmente desconhecida. A incidência de cancro durante o tratamento com lasofoxifeno não foi mais elevada do que para o placebo, nos dados de ensaios clínicos de 3 e 5 anos em seres humanos.

O lasofoxifeno não foi teratogénico em ratos até uma dose de 10 mg/kg (aproximadamente 53 vezes a AUC em seres humanos) ou coelhos até uma dose de 3 mg/kg (abaixo do nível de exposição sistémica nos seres humanos). Um aumento significativo da incidência de ânus imperfurado, cauda hipoplástica, edema e curvatura dos membros nos fetos de ratos fêmea prenhe às quais foi administrada uma dose de 100 mg/kg (aproximadamente 400 vezes a AUC em seres humanos) estão associados com o aumento da morte embrio-fetal e falência generalizada no crescimento. Em estudos de fertilidade com lasofoxifeno realizados em ratos, ocorreram efeitos ligeiros no desempenho reprodutivo do macho a ≥ 10 mg/kg/dia (aproximadamente 42 vezes a AUC em seres humanos), como evidenciado pela diminuição no índice de copulação, locais de implantação, e procriação de fetos. Nas fêmeas tratadas com $\geq 0,01$ mg/kg/dia (valor abaixo do nível da exposição sistémica em seres humanos), observou-se diminuição da fecundidade, e um aumento das perdas pré e pós-implantação, levando a uma diminuição do tamanho das ninhadas e a gestações prolongadas. Num estudo pré e pós-natal em ratos, doses de lasofoxifeno $\geq 0,01$ mg/kg/dia de lasofoxifeno retardaram e/ou interromperam o parto, aumentaram a mortalidade das crias à nascença, alteraram as etapas de desenvolvimento das mesmas, e reduziram o seu crescimento. No geral, os efeitos reprodutivos e de desenvolvimento observados nos animais, são consistentes com os compostos da classe dos SERM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose

Celulose microcristalina

Croscarmelose sódica

Sílica anidra coloidal

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110)

Hipromelose

Lactose mono-hidratada

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película de FABLYN estão acondicionados em blisters de PVC com folha de alumínio ou frascos de polietileno de alta densidade com tampas de polipropileno resistentes à abertura por crianças seladas com uma folha de polietileno/alumínio.

Embalagens de blisters com 7, 28 ou 30 comprimidos e frascos com 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

24 de Fevereiro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Não aplicável.

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que, antes do lançamento, é fornecido, a todos os profissionais de saúde que irão prescrever FABLYN ou pedir uma ecografia ginecológica a doentes tratadas com FABLYN, acesso ao programa educacional de minimização de risco.

O programa deve ter ambos os formatos electrónico e impresso, que são idênticos em termos de conteúdo.

Os materiais do programa devem ser disponibilizados através dos seguintes meios:

- Internet
- CD
- Impresso em papel

O programa deve transmitir as seguintes mensagens chave:

- FABLYN aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV)
- A abordagem recomendada para a redução do risco de tromboembolismo venoso estabelecida no RCM, inclui a contra-indicação de FABLYN em doentes com história actual ou passada de TEV)
- FABLYN provoca alterações morfológicas, nomeadamente atrofia cística do endométrio. Este facto resulta num aumento significativo da espessura do endometrio.
- As alterações morfológicas provocadas pelo FABLYN são benignas e não necessitam de exames adicionais, excepto se ocorrer hemorragia vaginal, com base nos ensaios clínicos.
- Referência a orientações oficiais internacionais relevantes para a vigilância uterina.
- A necessidade de interromper o tratamento com FABLYN e investigar quando ocorrer uma hemorragia uterina inexplicável.

O programa deve incluir o RCM completo.

O Titular de AIM deve também fornecer acesso ao programa educacional aos patologistas. Este programa deve focar-se na interpretação da biópsia do endométrio nas mulheres tratadas com FABLYN. Deve estar em conformidade com as orientações oficiais internacionais e suportado por evidência clínica publicada em revistas médicas revistas pelos pares.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância.

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da AIM compromete-se a realizar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais que estão detalhados no plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1.4 do Plano de Gestão do Risco (PGR) incluída no Módulo 1.8.2 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas com o CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deverá ser submetido em simultâneo com o Relatório Periódico de Segurança actualizado (RPS) seguinte.

Adicionalmente, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto na actual Especificação de Segurança, Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido alcançado um marco importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- A pedido da EMEA.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM BLISTER (30 comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém tartarato de lasofoxifeno, equivalente a 500 µg de lasofoxifeno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem selada.

Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABLYN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM BLISTER (7 comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém tartarato de lasofoxifeno, equivalente a 500 µg de lasofoxifeno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem selada.

Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen

Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABLYN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM FRASCO (90 comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém tartarato de lasofoxifeno, equivalente a 500 µg de lasofoxifeno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem selada.

Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

FABLYN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM BLISTER (28 comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém tartarato de lasofoxifeno, equivalente a 500 µg de lasofoxifeno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO

FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem selada.

Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABLYN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

90 comprimidos revestidos por película

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER - 7 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eberth

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER - 30 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eberth

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER - 28 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película

lasofoxifeno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eberth

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

FABLYN 500 µg comprimidos revestidos por película lasofoxifeno

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é FABLYN e para que é utilizado
2. Antes de tomar FABLYN
3. Como tomar FABLYN
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar FABLYN
6. Outras informações

1. O QUE É FABLYN E PARA QUE É UTILIZADO

FABLYN é utilizado para o tratamento da osteoporose em mulheres após a menopausa (osteoporose pós-menopáusicas), susceptíveis de sofrer fracturas nos ossos, especialmente da coluna, anca e pulsos. Pertence a um grupo de medicamentos denominados moduladores selectivos do receptor de estrogénio (SERM).

FABLYN reduz o risco de ambas as fracturas da coluna (fracturas vertebrais) e fracturas não vertebrais em mulheres com osteoporose pós-menopáusicas, mas não fracturas da anca.

2. ANTES DE TOMAR FABLYN

Não tome FABLYN

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao lasofoxifeno ou a qualquer outro componente de FABLYN.
- se tem ou se teve recentemente coágulos sanguíneos, por exemplo nas veias, pulmão ou olhos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose da veia central da retina)
- se tiver alguma hemorragia vaginal. Este acontecimento deve ser esclarecido pelo seu médico **antes de iniciar o tratamento.**
- se ainda puder engravidar.
- se está grávida ou se está a amamentar.

Tome especial cuidado com FABLYN

- se está imobilizada há algum tempo, como por exemplo, necessidade de internamento hospitalar ou ter que ficar na cama enquanto recupera de uma operação ou doença, uma vez que isto pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose da veia central da retina). **O seu médico pode recomendar que pare o tratamento pelo menos 3 semanas antes dessa data.** O tratamento com FABLYN pode ser retomado assim que consiga recuperar a sua mobilidade e de acordo com indicações do seu médico.
- se estiver a tomar FABLYN, deve caminhar ou exercitar as pernas e pés durante intervalos regulares em viagens de longa distância. Isto porque, estar sentada durante um longo período na mesma posição pode impedir uma boa circulação do sangue e pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos

é pouco provável que FABLYN vá provocar hemorragia vaginal. Assim, é inesperada qualquer hemorragia vaginal enquanto estiver a tomar FABLYN. Tal ocorrência deve ser averiguada pelo seu médico.

As razões abaixo listadas explicam porque é que este medicamento pode não ser adequado para si. **Deve falar com o seu médico antes de iniciar o tratamento com FABLYN:**

- se tem ou já teve cancro da mama.
- se teve alguma alteração da mama inexplicável.
- se tem uma doença grave do fígado.
- se tem uma doença grave do rim.

Ao tomar FABLYN com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Se estiver a fazer tratamento com terapêutica estrogénica de substituição (TES) ou terapêutica hormonal de substituição (THS), FABLYN pode não ser adequado para si.

Ao tomar FABLYN com alimentos e bebidas

FABLYN pode ser tomado com ou sem alimentos e bebida.

Gravidez e aleitamento

FABLYN é só para mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres que ainda podem engravidar.

Não tome FABLYN se estiver grávida ou a amamentar pois pode ser excretado no leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na condução e capacidade de utilizar máquinas.

FABLYN não tem influência conhecida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de FABLYN

FABLYN contém lactose. Se foi informada pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar o medicamento

3. COMO TOMAR FABLYN

Tomar FABLYN sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual é um comprimido por dia.

Engula o comprimido inteiro. Pode tomá-lo com ou sem alimentos.

Se desejar, pode tomá-lo com água ou com outra bebida à sua escolha.

O seu médico pode também aconselhá-lo a tomar suplementos de cálcio e de vitamina D, durante o tratamento com FABLYN, se a sua ingestão diária não for considerada suficiente.

Se tomar mais FABLYN do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, informe o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar FABLYN

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome o seu próximo comprimido e continue como anteriormente.

Se parar de tomar FABLYN

Deve falar com o seu médico antes de parar de tomar FABLYN.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, FABLYN pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários que ocorreram durante os estudos foram ligeiros.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências, que são definidas como se segue:

- Muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- Frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- Pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1000
- Raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10 000 utilizadores
- Muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10 000
- Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Efeitos secundários muito frequentes:

- Cãibras musculares

Efeitos secundários frequentes:

- Afrontamentos
- Prisão de ventre
- Pressão abdominal inferior
- Corrimento vaginal
- Transpiração excessiva

Efeitos secundários pouco frequentes:

- Infecções urinárias, ardor na micção, micção urgente, incontinência urinária
- Dor ou pressão abdominal, dor nas costas, pescoço, articulações ou peito
- Cansaço, sangramento excessivo ou irregular normalmente do nariz
- Diabetes (os sintomas típicos são sede excessiva, micção frequente)
- Sensação de queimadura, tontura, dormência, falha de memória, falha ou perda parcial do movimento de um membro, dores de cabeça, síndrome das pernas irrequietas (um desejo irresistível de mover as pernas para parar uma sensação estranha ou desconfortável)
- Batimento cardíaco irregular ou alterado, aumento da frequência cardíaca
- Inchaço das mãos, braços, pé e pernas, dor nos membros
- Tosse, dificuldade em respirar, congestão e corrimento nasal
- Secura da boca, flatulência (quantidade excessiva de ar ou gases no estômago ou no intestino), dor de estômago
- Olho seco, perda de cabelo, erupção cutânea, suores nocturnos, prurido (sensação de comichão), sensação de calor, aumento de peso
- Rigidez da mama, dor na mama, sangramento vaginal, prurido vaginal

Efeitos secundários raros:

- Infecção no ouvido, olho, tracto respiratório ou pele, diarreia, sangue nas fezes
- Alteração do apetite
- Sonhos diferentes, alterações de humor
- Tonturas, alteração de paladar, convulsões, enxaquecas, enfraquecimento dos braços e pernas, ciática (dor sentida na parte inferior das costas, nádega, e/ou várias partes da perna e pé, tipicamente em um dos lados do corpo)
- Visão alterada, dor ocular, comichão nos olhos, pálpebras inchadas, vermelhidão ocular, dor de ouvido
- Lesões no lábio, alteração dos hábitos intestinais, dificuldade em engolir, úlceras na boca, azia, dor na boca, dor anal
- Icterícia (pele e olhos amarelados), alterações nas análises sanguíneas da função hepática
- Pele seca, textura pouco comum do cabelo, alteração das unhas, erupção cutânea, escurecimento da pele, alteração da forma dos dedos, lesão na pele
- Micção dolorosa, sangue na urina
- Corrimento mamário, nódulo na mama, dor vaginal, veias varicosas (dilatadas)
- Diminuição da pulsação nos pés, nódos negros

Se alguns dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR FABLYN

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize FABLYN após o prazo de validade impresso no blister ou no frasco e na cartonagem após VAL.. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado..

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de FABLYN

- A substância activa é o lasofoxifeno. Cada comprimido revestido por película contém tartarato de lasofoxifeno, equivalente a 500 µg de lasofoxifeno.

- Os outros componentes são lactose , celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sílica anidra coloidal, estearato de magnésio, laca de alumínio amarelo sol FCF (E110), hipromelose, lactose mono-hidratada, dióxido de titânio e triacetina

Qual o aspecto de FABLYN e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de FABLYN são triangulares, cor salmão, gravados com “Pfizer” num dos lados e “OPR 05” no outro lado.

Os comprimidos são fornecidos em embalagens blisters contendo 7, 28 ou 30 comprimidos, e em frascos contendo 90 comprimidos. Podem não ser comercializadas todas as dimensões de embalagem.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

O titular da autorização de introdução no mercado é Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Alemanha.

O fabricante é Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Alemanha.

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado