

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tartrat de lasofoxifen, echivalent la 500 micrograme lasofoxifen.

Excipient : Fiecare comprimat filmat conține 71,34 mg lactoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, triunghiular, de culoarea piersicii, marcat cu "Pfizer" pe una din fețe și "OPR 05" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

FABLYN este indicat pentru tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fractură. A fost demonstrată o reducere semnificativă a incidenței fracturilor vertebrale și non-vertebrale, nu însă și a fracturilor de șold (vezi pct. 5.1).

Când se stabilește alegerea Fablyn sau a altor terapii, inclusiv estrogeni la o femeie în postmenopauză, trebuie luate în considerare simptomele de menopauză, efectele asupra țesutului uterin și mamar, precum și beneficiile și riscurile cardiovasculare (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți (femei în postmenopauză):

Doza recomandată este de un comprimat de 500 micrograme zilnic.

Comprimatul poate fi luat în orice moment al zilei, fără legătură cu ingestia de alimente sau băuturi.

Dacă dieta zilnică este inadecvată, se administrează suplimentar calciu și/sau vitamina D. Femeile în postmenopauză necesită o doză medie de 1500 mg pe zi de calciu elementar. Doza zilnică recomandată de vitamina D este de 400-800 UI.

Copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani:

Nu există nicio indicație pentru utilizarea FABLYN la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani, din moment ce acest medicament este utilizat numai la femeile în postmenopauză. De aceea, nu a fost studiată siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă (vezi pct. 5.2).

Femei vârstnice (65 de ani și peste):

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele în vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Nu a fost evaluată siguranța și eficacitatea lasofoxifen la pacienții cu insuficiență hepatică cu teste funcționale hepatice > 1,5 LSVN; de aceea, FABLYN trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți

Insuficiență renală:

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu a fost evaluată siguranța și eficacitatea lasofoxifen la pacienții cu insuficiență renală severă; de aceea, FABLYN trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți

Prin natura cronică a bolii, FABLYN este destinat utilizării de lungă durată (vezi pct. 5.1).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Evenimente venoase tromboembolice active sau anamnestic, inclusiv tromboza venoasă profundă, embolismul pulmonar sau tromboza venoasă retiniană.

Sângerare uterină inexplicabilă

Sarcină și alăptare : FABLYN se utilizează numai la femeile în postmenopauză. Nu trebuie administrat femeilor cu potențial fertil, femeilor gravide sau celor care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În studiile clinice, FABLYN administrat la femei a avut un risc crescut de evenimente tromboembolice venoase (tromboza venoasă profundă și embolismul pulmonar) comparativ cu placebo. De asemenea, pot apărea și alte evenimente tromboembolice. De asemenea, un eveniment mai puțin grav, tromboflebita superficială, a fost raportat mai frecvent la administrarea FABLYN comparativ cu placebo. La pacienții cu risc de evenimente tromboembolice venoase tromboembolice indiferent de etiologie, trebuie luat în considerare raportul risc-beneficiu (vezi pct. 4.3 și 4.8). Având în vedere că imobilizarea, independent de terapie, crește riscul de evenimente tromboembolice venoase, FABLYN trebuie întrerupt cu cel puțin 3 săptămâni înainte și în timpul imobilizării prelungite (de exemplu recuperare post-chirurgicală, imobilizare la pat prelungită), iar terapia trebuie reîncepută numai după recuperarea integrală a pacientului. Mai mult, femeile în tratament cu FABLYN trebuie sfătuite să se miște periodic în timpul călătoriilor prelungite.

Așa cum este clinic indicat, trebuie investigată orice sângerare vaginală inexplicabilă. Grupurile în tratament cu FABLYN și la care s-a administrat placebo au avut o incidență similară de hiperplazie endometrială și cancer endometrial (vezi pct. 5.1).

Lasofoxifen a fost asociat cu efecte endometriale benigne. Acestea au inclus, la unii subiecți, un exces mic al incidenței sângerărilor vaginale, precum și modificări endometriale chistice observate la examenul cu ultrasunete și atrofie chistică histologic benignă (o variantă de endometru atrofic). Aceste chisturi contribuie la creșterea cu aproximativ 1,5 mm a grosimii medii a endometrului. Ca o consecință a acestor efecte benigne, în studiul PEARL, la mai mulți pacienți în tratament cu FABLYN s-a efectuat o procedură de diagnostic uterin comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, în practica clinică, aceste modificări benigne nu justifică continuarea evaluării la femei fără sângerări vaginale (în concordanță cu ghidurile pentru femei în postmenopauză), având în vedere că riscurile procedurilor de diagnostic uterin la femeile asimptomatice depășesc orice beneficiu. Trebuie să li se atragă atenția histopatologilor asupra istoricului utilizării lasofoxifen, atunci când evaluează histologic endometrul, pentru a asigura un diagnostic corect al atrofiei chistice benigne, atunci când aceasta este prezentă.

Utilizarea concomitentă a FABLYN și a estrogenilor sistemici sau a terapiei hormonale nu a fost studiată și de aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a FABLYN și a estrogenilor administrați sistemic.

FABLYN nu a fost studiat la femeile cu antecedente de cancer de sân. Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă cu medicamente folosite în tratamentul stadiilor incipiente sau avansate ale cancerului de sân. Prin urmare, FABLYN trebuie utilizat pentru tratamentul osteoporozei numai după finalizarea tratamentului cancerului de sân, inclusiv a terapiei adjuvante.

Trebuie investigate orice anomalii mamare inexplicabile care au apărut în timpul tratamentului cu FABLYN. FABLYN nu elimină riscul cancerului de sân (vezi pct. 5.1).

FABLYN poate crește incidența bufeurilor și nu este eficace în reducerea bufeurilor asociate deficitului de estrogeni. La unii pacienți asimptomatici, bufeurile pot apărea la inițierea terapiei.

Datele clinice limitate sugerează că la pacienții cu istoric de hipertrigliceridemie (> 5,6 mmol/l) indusă de estrogeni administrați oral, lasofoxifen poate fi asociat cu o creștere marcată a valorilor serice ale trigliceridelor. La pacienții cu acest istoric medical, în timpul administrării lasofoxifen trebuie monitorizate trigliceridele serice.

Lasofoxifen se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este eliminat predominant pe cale metabolică și intră probabil în circuitul enterohepatic (vezi pct. 5.2). Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea FABLYN la pacienții cu teste funcționale hepatice > 1,5 LSVN; de aceea, FABLYN trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea FABLYN la pacienții cu insuficiență renală severă; de aceea, FABLYN trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2)

FABLYN conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca urmare a absenței efectelor clinice relevante asupra farmacocineticii lasofoxifen ale colestiraminei (rășină schimbătoare de anioni), fluconazolului (inhibitor CYP2C9), ketoconazolului (inhibitor CYP3A4/5) și paroxetinei (inhibitor CYP2D6), este puțin probabil ca alte rășini schimbătoare de anioni și alți inhibitori ai acestor izoenzime CYP să producă alterări semnificative clinic ale expunerii la FABLYN și de aceea, nu este necesară ajustarea dozei.

Clearance-ul lasofoxifen poate fi crescut la pacienții în tratament cronic cu inductori ai CYP3A4 și UGT (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, barbiturice și sunătoare) determinând o reducere a concentrațiilor la starea de echilibru, ceea ce poate conduce la o reducere a eficacității.

Ketoconazol - Ketoconazol, inhibitorul puternic CYP3A4/5 a crescut expunerea sistemică a lasofoxifen cu 20%, ceea ce nu este considerat a fi semnificativ clinic.

Paroxetina – Paroxetina, inhibitorul puternic CYP2D6 a crescut expunerea sistemică la lasofoxifen cu 35%, ceea ce nu este considerat a fi semnificativ clinic.

Inhibitorii pompei de protoni – Nu sunt disponibile datele referitoare la efectul administrării concomitente a inhibitorilor pompei de protoni (IPP) cu lasofoxifen; de aceea, utilizarea acestor medicamente cu lasofoxifen trebuie luată în considerare cu precauție.

În studiile clinice, lasofoxifen nu a modificat metabolizarea dextrometorfanului (substrat CYP2D6) și clorzoxazonei (substrat CYP2E1) sau farmacocinetica warfarinei (substrat CYP2C9), metilprednisolonului (substrat CYP3A4) sau digoxinei (substrat al glicoproteinei P MDR1). Prin

urmare, este improbabil ca FABLYN să modifice farmacocinetica medicamentelor care sunt eliminate prin metabolizare pe calea acestor izoenzime CYP sau sunt transportate de către glicoproteina P MDR1.

Warfarina – Lasofoxifen nu are niciun efect asupra farmacocineticii R- și S- warfarinei. Valoarea medie a raportului internațional normalizat (INR) ASC și valoarea maximă a INR după administrarea unei singure doze de warfarină cu lasofoxifen au fost cu aproximativ 8%, respectiv respective 16% mai mici comparativ cu situația în care warfarina a fost administrată în momoterapie. Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

FABLYN este utilizat numai la femeile în postmenopauză. FABLYN nu trebuie utilizat de femeile cu potențial fertil (vezi pct. 4.3). Nu există date adecvate referitoare la utilizarea lasofoxifen la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om.

Alăptarea

FABLYN este utilizat numai la femeile în postmenopauză. FABLYN nu trebuie administrat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște dacă lasofoxifen este excretat în laptele matern. Studiile la animale au arătat că lasofoxifen se excretă în laptele matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

FABLYN nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

4.8 Reacții adverse

Siguranța FABLYN în tratamentul osteoporozei a fost analizată într-un studiu larg (8556 de pacienți), dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, multinațional, de fază 3, de evaluare a fracturii (studiul PEARL). Durata tratamentului la femei în postmenopauză a fost de 60 de luni, 2852 au fost randomizate pentru FABLYN și 2852 pentru placebo.

În cadrul acestui studiu, 12,9% din femeile tratate cu FABLYN și 12,3% din femeile la care s-a administrat placebo au întrerupt terapia din cauza evenimentelor adverse.

Evenimente tromboembolice venoase: Cel mai grav eveniment advers legat de FABLYN a fost ETV (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboză venoasă retiniană). Pe parcursul a 5 ani de urmărire 37 femei tratate cu FABLYN (1,3%, sau 2,90 la 1000 pacienți ani) au prezentat ETV comparativ cu 18 femei care s-a administrat placebo (0,6% sau 1,41 la 1000 pacienți ani) și rata riscului a fost 2,06 (ÎI 95%: 1,17, 3,61).

Așa cum s-a observat și în cazul altor modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE), la pacienții tratați cu lasofoxifen în studiul PEARL s-a constatat scăderea ușoară (aproximativ 4%) a numărului de trombocite.

Reacțiile adverse frecvente considerate în legătură cu terapia cu FABLYN au fost spasme musculare, bufeuri și scurgeri vaginale. Spasmele musculare au apărut la aproximativ unul din 9 pacienți. Bufeurile au apărut la aproximativ unul din 11 pacienți și au fost cel mai frecvent raportate în primele 6 luni de tratament. Scurgerile vaginale au apărut la aproximativ unul din 26 pacienți.

Siguranța utilizării FABLYN în tratamentul osteoporozei a fost, de asemenea, analizată într-un studiu de fază 2 placebo-controlat cu subiecți femei din Japonia, Coreea și Taiwan. Durata tratamentului la femei în postmenopauză a fost de 12 luni; 124 au fost expuse la FABLYN și 125 la placebo. În cadrul acestui studiu, 3,2% din femeile tratate cu FABLYN și 8,0% din cele la care s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse cu incidență mai mare decât la placebo, apărute în două studii clinice pentru tratamentul osteoporozei.

Cele mai multe reacții adverse apărute în timpul studiului au fost ușoare și, în general, nu au necesitat întreruperea terapiei.

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe clase de aparate sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe și în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse nu sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, ci în ordine alfabetică.

Tabelul 1: Reacțiile adverse observate în studiile clinice pentru osteoporoză placebo-controlate la mai multe femei tratate cu FABLYN decât la femei la care s-a administrat placebo

Infecții și infestări	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Candidoză vaginală, infecție vaginală, infecții ale tractului urinar, vulvovaginită
<i>Rare:</i>	Artrită infecțioasă, bronșită, candidoză genitală, celulită, cervicită, diverticulită, furuncul, herpes simplex oftalmic, impetigo, infecții fungice, labirintită, pielonefrită, piometrie
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Fibrom, leiomiom uterin
<i>Rare:</i>	Fibrom de sân, hemangiom, leiomiom, leucemie limfocitară cronică, mielom multiplu, nev melanocitic, tumoare, tumoră a aparatului genital feminin, tumoră benignă de sân, tumoră endometrială, tumoră hepatică malignă, tumoră paratiroidiană benignă
Tulburări hematologice și limfatice	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Anemie, macrocitoză, trombocitopenia
<i>Rare:</i>	Anemia megaloblastică, hipocromie
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Rare:</i>	Alergie sezonieră
Tulburări endocrine	
<i>Rare:</i>	Hiperparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Diabet zaharat
<i>Rare:</i>	Anorexie, apetit alimentar crescut, apetit alimentar scăzut, diabet zaharat tip 2, hipertrigliceridemie, hipoalbuminemie, hipofosfatemie, tetanie
Tulburări psihice	
<i>Rare:</i>	Tulburare ciclotimică, vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Cefalee, infarct cerebral, senzație de arsură, sindromul picioarelor neliniștite
<i>Rare:</i>	Amețeală posturală, amnezie, boala neuronului motor, cefalee vasculară, compresia nervului, demență tip Alzheimer, disgeuzie, epilepsie, hidrocefalie, hipogeuzie, memorie deficitară, migrenă, migrenă cu aură, pareză, presincoapă, sciatică

Tulburări oculare	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Ochi uscat
<i>Rare:</i>	Acuitate vizuală redusă, afakie, corioretinopatie, degenerescență maculară, dezlipire de retină, edemul pleoapelor, hemoragie conjunctivală, hemoragie oculară, hiperemie conjunctivală, hiperemie oculară, keratoconjunctivită uscată, prurit ocular, pupile inegale, retinopatie, tulburări vasculare retiniene, tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	
<i>Rare:</i>	Discomfort la nivelul urechii, tulburări la nivelul urechii interne, vertij de poziție
Tulburări cardiace	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Palpitații, tahicardie
<i>Rare:</i>	Bloc sinusal, cardiomegalie, cord pulmonar, extrasistole supraventriculare, incompetență valvulară tricuspidiană, insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	
<i>Frecvente</i>	Bufeuri
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Eritem facial, flebită, stază venoasă, tromboflebită superficială, tromboflebită, tromboză venoasă profundă
<i>Rare:</i>	Anevrism aortic, boala ocluzivă arterială, claudicație intermitentă, embolism, hematom, hemoragie, limfostază, stenoză vasculară, tromboză, tromboză venoasă, tromboză venoasă a membrelor inferioare, tulburări ale capilarelor
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Embolism pulmonar, rinită alergică, tuse
<i>Rare:</i>	Boală pulmonară obstructivă cronică, granulom pulmonar, rinită vasomotorie
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Frecvente:</i>	Constipație
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri abdominale, dureri abdominale inferioare, dureri abdominale superioare, flatulență, gastrită, sindromul intestinului iritabil, xerostomie
<i>Rare:</i>	Cheilită, cheiloză, colită ulcerativă, disconfort gastric, disfagie, duodenită, durere bucală, esofagită, fisură anală, hernie inghinală, polip rectal, polipi gastrici, sensibilitate abdominală, spasm anal, ulcer duodenal, ulcer rectal, ulcerații bucale
Tulburări hepatobiliare	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Colelitiază, steatoză hepatică
<i>Rare:</i>	Colecistită, hepatită, icter, litiaza ductului biliar, tulburări hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Frecvente</i>	Hiperhidroză
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Alopecie, eritem, prurit, transpirații nocturne
<i>Rare:</i>	Edem angioneurotic, edem cutanat, erupții cutanate maculo-papulare, erupții cutanate pruriginoase, hiperpigmentare cutanată, iritarea pielii, leziuni cutanate, onicoclazie, prurit generalizat, reacții de fotosensibilizare, rosacea, textură anormală a părului, tulburări ale unghiilor, urticarie, uscăciunea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Foarte frecvente:</i>	Spasme musculare
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dorsalgii, dureri în extremități, dureri nucale
<i>Rare:</i>	Artrită reumatoidă, artropatie, bursite, coccidinie, contracții musculare locale, contractura extremităților, contractură musculară, costocontrită, dactilită, disconfort musculo-scheletic, durere la nivelul maxilarului, exostoza, hemartroză, hipocratism digital,

	periartrită, redoarea articulațiilor, sindromul coafei rotatorilor, tenosinovite
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Incontinență urinară, micțiune imperioasă, nicturia, polachiurie, tulburări ureterale
<i>Rare:</i>	Hemoragie uretrală, hipercalciurie, litiază vezicală, nefroscleroză, polip al vezicii urinare, tulburări ale tractului urinar, vezică urinară hipertonă
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	
<i>Frecvente:</i>	Cistocel, hipertrofie endometrială* (grosimea sonografică a endometrului), polip uterin, scurgeri vaginale, tulburări ale endometrului, tulburări la nivelul vaginului
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Acumulare de lichid în uter, colpocel, displazie cervicală, dureri ale sânelui, eroziune cervicală uterină, hemoragie genitală, hemoragie postmenopauzală, hemoragie vaginală, hiperplazie endometrială** (pe baza raportărilor investigatorilor), indurația sânelui, metroragie, polip cervical, prolaps uterin, prolaps vaginal, prurit vulvovaginal, rectocel, secreții genitale, tulburări ale colului uterin, tulburări ale sânelui la femei
<i>Rare:</i>	Adenomioză, chist al tubului falopian, chisturi ale anexelor uterine, clitoris mărit, congestia peretelui vaginal, durere la nivelul mamelonului, durere vaginală, eroziune vaginală, fibroză mamară, hemoragie uterină, inflamație vaginală, lacerare perineală, metaplazia scuamoasă a colului uterin, prurit genital, secreții mamelonare, tulburări la nivelul mamelonului, tulburări la nivelul vulvei, tumoră uterină, tumori ale anexelor uterine, turgescența sânelor, varice venoase ale vulvei
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	
<i>Rare:</i>	Malformații venoase
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Frecvente:</i>	Răspuns terapeutic neașteptat
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri toracice, edem periferic, oboseală, senzația de căldură
<i>Rare:</i>	Disconfort toracic, edem, hipertermie, inflamație, polip, senzație de beție, tumoră
Investigații diagnostice	
<i>Frecvente:</i>	Aspartat aminotransferază crescută
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Alanin aminotransferază crescută, creșterea greutateii corporale, frociu cervical anormal, glicemie crescută, transaminaze crescute
<i>Rare:</i>	Albuminemie scăzută, antigen de suprafață pentru hepatita B pozitiv, 5' nucleotidază crescută, creatininemie anormală, densitate osoasă scăzută, ecografie mamară anormală, ecografie ovariană anormală, gamma-glutamyltransferaza crescută, hematurie, lipoproteine cu densitate joasă crescute, lipoproteine cu densitate mare scăzute, număr de trombocite scăzut, radiografie toracică anormală, scăderea pulsului la membrele inferioare, trigliceridemie crescută, unda T anormală electrocardiografi
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
<i>Rare:</i>	Excoriații, fractură de coloană toracică, fractură de coloană vertebrală, fractură de dinte, leziuni ale membrelor, leziuni ale scheletului osos, leziuni ale țesuturilor moi, leziuni genitale

* Hipertrofia endometrială este un termen din dicționarul MedDRA care reprezintă rezultatele determinării sonografice a grosimii endometrului.

** Evenimente de hiperplazie endometrială bazate mai ales pe raportările investigatorilor decât pe rezultate histopatologice și nu necesită confirmare histologică.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj cu FABLYN.

Lasofoxifen a fost administrat la femeile în postmenopauză într-o doză unică mare de 100 mg (de 200 de ori doza recomandată) și doze repetate de 10 mg pe zi (de 20 de ori doza recomandată) timp de până la un an, fără reacții adverse grave corelate cu doza.

Nu există un antidot specific pentru FABLYN. În eventualitatea unui supradozaj, trebuie inițiate, în funcție de semnele și simptomele pacientului, măsurile generale de susținere adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE), codul ATC: {not yet assigned}

Scăderea nivelurilor de estrogeni după menopauză sau ooforectomie determină accelerarea pierderii osoase prin creșterea turnover-ului osos, atunci când resorbția osoasă depășește osteogeneza. Turnover-ul crescut determină accelerarea pierderii osoase, deoarece creșterea compensatorie a osteogenezei nu este suficientă pentru a echilibra resorbția osoasă crescută. La unele femei, aceste modificări vor conduce eventual la scăderea masei osoase, osteoporoză și creșterea riscului de fractură, în special de coloană vertebrală, șold și articulație radiocarpiană. La femeile în postmenopauză, fracturile vertebrale sunt cele mai frecvente fracturi de tip osteoporotic.

Lasofoxifen este un MSRE ale cărui acțiuni biologice sunt larg mediate prin legarea de receptorii estrogenici. Rezultatul legării constă în activarea unor căi estrogenice și blocarea altora. Lasofoxifen produce efecte tisulare și celulare specifice în țesuturile estrogen-respondente.

Datele clinice indică faptul că FABLYN are un efect agonist de tip estrogenic asupra osului, precum și un efect antagonist asupra sânelui. Efectul FABLYN asupra osului se manifestă ca o reducere a nivelului markerilor turnover-ului osos în ser și urină, ca o creștere a densității minerale a osului (DMO) și o scădere a incidenței fracturilor.

Efecte asupra scheletului:

Turnover osos

În studiile pentru tratamentul osteoporozei, terapia cu FABLYN a determinat supresia consecventă, semnificativă statistic a resorbției osoase și a osteogenezei, așa cum arată modificările markerilor serici și urinari ai turnover-ului osos (de exemplu C-telopeptidă și marker-i ai formării osoase: osteocalcin, propeptidă tip 1 N-terminal procologen, și fosfataza alcalină specifică osului). Supresia markerilor turnover-ului osos a fost evidentă la 3 luni și a persistat pe perioada a 36 de luni de observație într-un substudiu al studiului PEARL.

Rezultatele unui studiu amplu, multinațional asupra fracturilor, cu durată de 5 ani (PEARL)

Efectele FABLYN asupra incidenței fracturilor (tabelul 2) au fost examinate timp de 5 ani; la femeile în postmenopauză cu osteoporoză au fost studiate DMO și biomarker-ii osoși pe perioada a 3 ani în studiul PEARL. Populația studiată a fost formată din 8556 femei cu osteoporoză în postmenopauză, caracterizate printr-o DMO scăzută (DMO vertebrală sau de șold cu cel puțin 2,5 deviație standard sub valoarea medie a femeilor tinere sănătoase). Femeile înrolate în acest studiu au mediana vârstei de 67 de ani (între 59 și 80) și o perioadă mediană de la instalarea menopauzei de 20 de ani. Tuturor femeilor din acest studiu li s-a administrat calciu (1000 mg pe zi) și vitamina D (400-800 UI pe zi).

Tabelul 2: Incidența fracturilor la femei în post-menopauză în decurs de 5 ani

	FABLYN	Placebo	Reducerea riscului relativ (ÎÎ 95%) comparativ cu placebo
--	--------	---------	--

Fracturi vertebrale radiologice noi Proporția de pacienți cu fracturi noi	n=2748 5,6%	n=2744 9,3%	41% ^a (28%, 52%)
Fracturi vertebrale radiologice noi la pacienți cu ≥ 1 fractură inițială Proporția de pacienți cu fracturi noi	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% ^b (21%, 57%)
Fracturi vertebrale radiologice noi la pacienți fără fracturi prevalente inițial Proporția de pacienți cu fracturi noi	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% ^c (23%, 55%)
Fracturi non-vertebrale Proporția de pacienți cu fracturi non- vertebrale	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% ^d (9%, 36%)
Toate fracturile clinice Proporția de pacienți cu fracturi clinice	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% ^e (12%, 36%)
Prescurtări: n= număr de pacienți; Î = Interval de Încredere ^a p < 0,0001; ^b p = 0,0004; ^c p = 0,0002; ^d p = 0,0020; ^e p = 0,0004			

-Fracturi vertebrale radiologice

FABLYN a scăzut semnificativ incidența fracturilor vertebrale radiologice noi (excluzând agravarea fracturilor anterioare) de la 9,3% pentru placebo la 5,6% pentru FABLYN (reducerea riscului relativ = 41%, p < 0,0001). Această scădere a fost observată în primul an și s-a menținut pe perioada a 5 ani.

La femeile cu fracturi prevalente inițial, FABLYN a redus semnificativ incidența fracturilor vertebrale radiologice noi de la 14,2% pentru placebo la 8,7% pentru FABLYN (reducerea riscului relativ = 42%, p = 0,0004). La femeile fără fracturi prevalente inițial, incidența fracturilor vertebrale radiologice noi a fost semnificativ redusă de la 7,4% pentru placebo la 4,4% pentru FABLYN (reducerea riscului relativ = 41%, p = 0,0002).

Un număr semnificativ scăzut de femei au suferit multiple fracturi vertebrale radiologice la grupul în tratament cu FABLYN comparativ cu grupul placebo pe perioada a 5 ani de tratament (p < 0,0001).

Un număr semnificativ scăzut de femei tratate cu FABLYN au suferit fracturi vertebrale moderate sau severe (determinate cu scala Genant) comparativ cu femeile cărora li s-a administrat placebo (5,2% din femeile cărora li s-a administrat placebo, comparativ cu 3,3% din femeile tratate cu FABLYN; p = 0,0006).

-Fracturi non-vertebrale

FABLYN a scăzut semnificativ incidența fracturilor non-vertebrale de la 10,4% la placebo la 8,1% la FABLYN (reducerea riscului relativ = 24%, p = 0,0020). Această scădere a fost observată în primul an și s-a menținut pe parcursul a 5 ani. Reducerea incidenței fracturilor non-vertebrale a fost, de asemenea, observată la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză severă (definită ca un scor T inițial al DMO al coloanei lombare ≤ -2,5 + fractură prevalentă sau scorul T al DMO ≤ -3) (p = 0,0183).

Toate fracturile clinice

FABLYN a scăzut semnificativ incidența tuturor fracturilor clinice de la 12,1% pentru placebo la 9,3% pentru FABLYN (reducerea riscului relativ = 25%, p = 0,0004). Această scădere a fost observată în primul an și s-a menținut pe parcursul celor 5 ani.

-Densitatea minerală osoasă

Într-un substudiu pe 3 ani al studiului PEARL (n=760), FABLYN a crescut semnificativ DMO (comparativ cu placebo) al coloanei lombare (3,3%), a șoldului (3,0%), colului femural (3,3%), marelui trohanter (3,6%), ariei intertrohanteriene (2,6%), triunghiului Ward (5,9%) și antebrațului

(1,8%) la 3 ani. De asemenea, FABLYN a crescut semnificativ la 3 ani, conținutul mineral osos la nivelul întregului corp (CMO), comparativ cu placebo. Creșterea semnificativă a DMO a fost observată cel mai devreme la 3 luni pentru coloana lombară și pentru șold

A fost efectuată o analiză la subiecții care s-au adresat medicului pentru a lua în considerare un medicament alternativ pentru tratamentul osteoporozei dacă se observă una din următoarele: a) pierdere DMO $\geq 7\%$ la nivelul coloanei lombare sau pierdere DMO $\geq 10\%$ la nivelul colului femural în luna a 12-a; b) pierdere DMO a coloanei lombare (CL) $\geq 11\%$ sau pierdere DMO $\geq 14\%$ la nivelul colului femural în luna 24; c) un număr ≥ 2 de fracturi vertebrale radiologice întâlnite în studiu până în luna 24. Aceste referințe au fost semnificativ mai puțin frecvente în grupul cu FABLYN (0,9%) decât în grupul placebo (3,3%).

Rezultele unui studiu de un an la subiecți asiatici

Efectele FABLYN asupra DMO la femeile japoneze, coreene și taiwaneze în postmenopauză cu osteoporoză au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu de un an, randomizat, placebo-controlat, dublu-orb asupra tratamentului osteoporozei. Populația studiată a fost de 497 femei cu osteoporoză definită prin DMO vertebrală scăzută (scor $T \leq -2,5$). Femeile din acest studiu au avut vârsta mediană de 63 de ani (de la 44 la 79) și mediana perioadei de la menopauză de 13 ani. Tuturor femeilor din acest studiu li s-a administrat calciu (600-1200 mg pe zi) și vitamina D (400-800 UI pe zi).

În acest studiu, FABLYN a crescut semnificativ DMO a coloanei vertebrale și a șoldului (șold total și toate subcomponentele șoldului) cu 2 - 4%. A redus, de asemenea, marker-ii turnover-ului osos.

Histomorfometria osoasă

Osul format în perioada celor doi ani de administrare a lasofoxifen este de calitate normală. Pentru evaluarea calității osului, a fost obținută biopsia osoasă după 2 ani de tratament de la 71 de femei aflate în postmenopauză, incluse în studiul asupra DMO. După tratamentul cu lasofoxifen nu au existat dovezi de osteomalacie, fibroza măduvei osoase, toxicitate celulară, țesut osos sau alte anomalii afectând calitatea osului.

Efecte asupra endometrului:

Următoarele rezultate ale efectelor FABLYN asupra endometrului după 5 ani de expunere au fost raportate în studiul PEARL.

Nu au existat diferențe ale incidenței carcinomului endometrial și al hiperplaziei endometriale între femeile tratate cu FABLYN și cele la care s-a administrat placebo.

Lasofoxifen poate fi asociat cu efecte endometriale benigne: modificări chistice endometriale examinate cu ultrasunete și atrofie chistică histologic benignă (o variantă de endometru atrofic), contribuind la creșterea cu aproximativ 1,5 mm a grosimii medii a endometrului. În practica clinică, aceste efecte benigne nu justifică evaluarea suplimentară a femeilor cu sângerări vaginale, în concordanță cu ghidurile pentru femei aflate în postmenopauză (vezi pct. 4.4).

Incidența modificărilor chistice endometriale și a grosimii endometrului a fost analizată într-un subset al populației studiului (298 pacienți) printr-o ultrasonografie transvaginală anuală (UTV) pe o perioadă de 3 ani. Femeile cărora li s-a administrat placebo au avut o incidență a modificărilor chistice de 1,9% în 3 ani, în timp ce incidența a fost de 20,4% la femeile tratate cu FABLYN. Toate efectele histologice au fost benigne. Femeile cărora li s-a administrat placebo au avut o scădere medie a grosimii endometrului față de momentul inițial de 0,7 mm în decursul celor 3 ani, în timp ce femeile tratate cu FABLYN au avut o creștere medie de 1,4 mm. Creșterea a fost observată la 12 luni și nu a crescut semnificativ pe parcursul celor 3 ani. În unele cazuri, s-a observat că aceste efecte s-au rezolvat spontan sub tratament.

La toate femeile cu uter ca referință, polipoza endometrială histologic benignă a fost raportată la 34 din 2302 (1,5%) femei tratate cu FABLYN comparativ cu 18 din 2309 (0,8%) din femeile la care s-a administrat placebo. Într-un subset din populația studiată, desemnat pentru examinarea histologică a endometrului (1080 pacienți) cu UTV la 3 ani, polipoza endometrială histologic benignă a fost raportată la 20 din cele 366 (5,5%) femei tratate cu FABLYN și la 12 din cele 360 (3,3%) femei la care s-a administrat placebo.

Incidența globală a sângerărilor vaginale a fost mică ($\leq 2,6\%$ la toate grupele de tratament). Sângerarea vaginală a fost raportată la 74 (2,6%) din femeile tratate cu FABLYN, comparativ cu 37 (1,3%) din femeile la care s-a administrat placebo. Numărul subiecților care au intrerupt tratamentul ca rezultat al sângerărilor vaginale a fost mic [FABLYN: 4 (0,1%), placebo: 0].

Numărul histerectomiilor a fost similar în grupul tratat cu FABLYN (27/2302 paciente, 1,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (24/2309 paciente, 1,0%). Pentru a evalua efectul FABLYN prin proceduri uterine de diagnostic (de exemplu, histeroscopie, sonohisterogramă cu perfuzie salină, biopsie endometrială, polipectomie sau dilatare și chiuretaj), a fost efectuată o analiză asupra femeilor fără supraveghere planificată cu UTV (4055 paciente). Mai multe paciente în tratament cu FABLYN (7,0%) au avut o procedură de diagnostic, comparativ cu pacientele la care s-a administrat placebo (2,7%). Procedurile de diagnostic uterin au fost realizate la un număr mai mare de paciente tratate cu FABLYN ca rezultat al sângerărilor vaginale (așa cum este prevăzut în protocol) și efectelor asimptomatice asupra endometrului (de exemplu suspiciune de polipoză uterină, îngroșare endometrială).

Efecte asupra sânelui:

În cei 5 ani ai studiului PEARL (implicând 8556 paciente), tratamentul cu FABLYN comparativ cu cel cu placebo a redus riscul de cancer invaziv de sân cu 85% (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); RR 0,15 (ÎI 0,04, 0,50)), riscul de cancer de sân cu 79% (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); RR 0,21 (ÎI 0,08, 0,55)), riscul de cancer de sân invaziv cu receptori estrogenici (RE) pozitivi cu 83% (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); RR 0,17 (ÎI 0,05, 0,57)) și riscul de cancer de sân cu receptori estrogenici (RE) pozitivi cu 81% (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); RR 0,19 (ÎI 0,07, 0,56)). FABLYN nu a avut niciun efect asupra riscului de cancer de sân cu RE negativi sau a cancerului de sân invaziv cu RE negativi. Aceste observații sprijină concluzia că lasofoxifen nu are nicio activitate estrogenică agonist în trînescă la nivelul țesutului mamar.

Efecte asupra metabolismului lipidic și riscului cardiovascular:

Efectul FABLYN asupra profilului lipidic a fost studiat în substudiul de 3 ani al studiului PEARL; studiul a înrolat 1014 femei în postmenopauză. Față de placebo, FABLYN a scăzut semnificativ colesterolul total, LDL-colesterol, apolipoproteina B-100 asociată cu LDL și sensibilitatea mare a proteinei C reactive (modificările mediane -10,4%, -15,8%, -11,8%, respectiv -12,5%); nu au fost observate modificări semnificative ale HDL-colesterolului și VLDL-colesterolului comparativ cu placebo. Creșteri semnificative statistic au fost observate pentru apolipoproteina A-1, care este asociată cu HDL-colesterolul, și trigliceridele serice (mediana modificărilor comparativ cu placebo 6,1% respectiv 4,9%).

Într-un studiu populațional general la 5 ani (N=8556), incidența evenimentelor coronariene majore, inclusiv decesul de cauză coronariană, infarctul miocardic non-fatal, boala cardiacă ischemică *de novo*, spitalizarea pentru angină instabilă și proceduri de revascularizare, a fost semnificativ scăzută. Au fost 0,51 evenimente/100 pacient-ani pentru pacientele tratate cu FABLYN comparativ cu 0,75 evenimente/100 pacient-ani la pacientele la care s-a administrat placebo (RR 0,68; ÎI 95% 0,50, 0,93, p= 0,016). În același studiu, la 5 ani nu a apărut nicio creștere a riscului de accident vascular cerebral, inclusiv hemoragic, ischemic, accident embolic, accident nespecific și atac ischemic tranzitor la pacientele tratate cu FABLYN. Au fost 0,48 evenimente/100 pacient-ani în grupul placebo și 0,36 evenimente/100 pacient-ani în grupul tratat cu FABLYN (RR = 0,75; ÎI 95% 0,51, 1,10, p = 0,140).

Efecte asupra atrofiei vulvare și vaginale (AVV):

Eficacitatea FABLYN în tratamentul AVV a fost investigată în două studii de Fază 3 cu durata de 12 săptămâni la femeile în postmenopauză cu semne și simptome moderate sau severe de AVV, indiferent de statusul osteoporozei (implicând 889 paciente). În ambele studii, a scăzut severitatea simptomului inițial AVV cel mai supărător pentru subiect, a scăzut pH-ul vaginal, a scăzut procentul de celule parabazale vaginale din indicele de maturare (IM) și a crescut procentul de celule superficiale vaginale din IM. În studiul PEARL, au fost observate rezultate similare pentru pH-ul vaginal și IM.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul lasofoxifen a fost evaluat la 758 subiecți în studii convenționale de farmacologie clinică. Datele farmacocinetice de la mai mult de 2000 de femei aflate în postmenopauză, incluzând paciente din studii clinice selectate de osteoporoză au contribuit la o analiză farmacocinetică populațională.

Absorbția:

Lasofoxifen este absorbit lent din tractul gastro-intestinal, atingând o concentrație plasmatică maximă în medie la aproximativ 6 ore după administrare. Ingestia unei mese bogate în lipide nu modifică biodisponibilitatea orală a lasofoxifen. FABLYN poate fi administrat în orice moment al zilei fără nicio legătură cu ingestia de alimente sau băuturi.

Distribuția:

Volumul aparent de distribuție (V/F) a lasofoxifen la femeile în postmenopauză este de aproximativ 1350 l.

Lasofoxifen se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>99%). Lasofoxifen se leagă atât de albumină, cât și de acidul- α_1 glicoproteic; cu toate acestea, nu afectează legarea warfarinei sau propranololului.

Metabolizare:

Biotransformarea și profilul lasofoxifen la om au fost determinate prin administrarea orală de lasofoxifen marcat cu ^{14}C . Lasofoxifen este metabolizat extensiv la în proporție mare la om. Au fost identificate 5 căi metabolice ale lasofoxifen: glucuronoconjugare directă; sulfatare directă; hidroxilare parțială la nucleul fenil-tetralinic (cu metabolizare prin conjugare consecutivă a compușilor intermediari catecolici, prin metilare și glucuronoconjugare); oxidarea la inelul pirolidinic; și fenilhidroxilare. Au fost detectați în plasmă trei metaboliți ai lasofoxifen: glucuronoconjugat direct, glucuronoconjugatul unui metabolit hidroxilat și un catecol metilat.

Afinitățile de legare ale metaboliților principali circulanți ai lasofoxifen au fost de cel puțin 31 de ori și 18 ori mai mici decât cele ale lasofoxifen pentru receptorul estrogenic alfa, respectiv receptorul estrogenic beta, indicând că este puțin probabil ca acești metaboliți să contribuie la activitatea farmacologică a lasofoxifen. Oxidarea, prin citocromul multiplu P450, incluzând CYP 2D6 și 3A4/5, și conjugarea lasofoxifen sunt cele două mecanisme principale de eliminare a lasofoxifen din circulația sistemică. Clearance-ul oral aparent (Cl/F) a lasofoxifen la femeile aflate în postmenopauză este aproximativ 6,6 l/oră.

Eliminare:

Timpul de înjumătățire plasmatică al lasofoxifen este de aproximativ 6 zile. Lasofoxifen și metaboliți săi sunt excretați în primul rând prin materiile fecale, iar o mică parte a unui derivat din substanța activă este excretat prin urină. După administrarea orală în soluție a lasofoxifen cu marcat cu ^{14}C la om, aproximativ 72% din doza radioactivă a fost recuperată în ziua 24 (aproximativ 66% în materiile fecale și 6% în urină). Mai puțin de 2% din doza administrată a fost recuperată din urină sub formă de lasofoxifen nemodificat.

Liniaritate/non-liniaritate:

Lasofoxifen prezintă o farmacocinetică liniară pentru un interval larg de doze după administrarea unei doze unice (până la 100 mg) și a unor doze repetate (până la 20 mg o dată pe zi). Farmacocinetica la starea de echilibru a lasofoxifen este consecventă cu rezultatele farmacocinetice după administrarea unei doze unice.

La starea de echilibru, timpul de înjumătățire plasmatică a lasofoxifen la femeile aflate în postmenopauză este de aproximativ 6 zile, determinând fluctuații mici ale concentrației în decursul intervalului de dozare de 24 de ore.

Copii și adolescenți:

Farmacocinetica lasofoxifen nu a fost evaluată la copii și adolescenți.

Vârstnici:

Nu au fost observate diferențe clinice semnificative în farmacocinetica lasofoxifen între 40 și 80 de ani la analiza farmacocinetică populațională. Nu este necesară ajustarea dozei de FABLYN la pacienții vârstnici.

Rasa:

În analiza farmacocinetică populațională, nu au fost detectate diferențe perceptibile în farmacocinetica lasofoxifen la diferite grupe rasiale. Această analiză a inclus 2049 femei aflate în postmenopauză, din care 85,5% caucaziene, 8,6% hispanice, 3,4% asiatice și 1,9% afro-americane. Rezultatele unui studiu de fază I la femei japoneze și caucaziene a fost consecvent cu analiza farmacocinetică populațională și nu a arătat diferențe perceptibile în farmacocinetica lasofoxifen la aceste două populații.

Sex:

Nu a fost efectuată nicio evaluare asupra efectului sexului pacientului asupra farmacocineticii lasofoxifen, deoarece FABLYN este indicat numai pentru femeile aflate în postmenopauză.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Lasofoxifen a fost studiat, cu administrare într-o singură doză de 0,25 mg, la subiecți sănătoși și subiecți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Expunerea plasmatică la lasofoxifen a fost aproximativ la fel la subiecții sănătoși ca și la cei cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh) și a fost ușor crescută (38%) la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh), comparativ cu subiecții sănătoși. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de FABLYN la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu au fost studați subiecți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală:

Nu a fost efectuat un studiu la subiecți cu insuficiență renală, din moment ce mai puțin de 2% din lasofoxifen este recuperat din urină ca substanță activă nemodificată. În analiza farmacocinetică populațională nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica lasofoxifen între femeile aflate în postmenopauză cu un clearance al creatininei estimat sub 32 ml/min și cele cu clearance-ul creatininei normal. Nu este necesară ajustarea dozei de FABLYN la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Lasofoxifen nu a fost genotoxic în niciuna din bateriile de teste efectuate. Într-un studiu de carcinogeneză cu o durată de doi ani la șobolani (≥ 1 mg/kg și zi; expunere sistemică de 7 ori după administrarea unei doze umane de 0,5 mg pe zi pe baza ASC) a fost observată o incidență crescută a adenomului renal tubular și a carcinomului la masculi și tumori ale celulei granuloase ovariene la femele. În studiul corespunzător la șoareci cu o durată de 2 ani (≥ 2 mg/kg și zi; expunere sistemică mai mică după administrarea unei doze umane de 0,5 mg pe zi pe baza ASC), a existat, a fost o incidență crescută a adenomului și carcinomului corticosuprarenalian, a tumorilor interstițiale testiculare, tumorilor ovariene benigne și maligne și polipomatozei uterine benigne. Nu se cunoaște relevanța pentru om, deși se consideră că toate aceste tumori sunt rezultatul unor mecanisme hormonale specifice rozătoarelor. Incidența cancerului în timpul tratamentului cu lasofoxifen nu a fost mai mare decât cu placebo, conform datelor din studiile clinice pe 3 și 5 ani

Lasofoxifen nu a avut efect teratogen la șobolani la o doză de până la 10 mg/kg (aproximativ de 53 de ori ASC la om) sau iepuri o doză de până la 3 mg/kg (sub limita expunerii sistemice la om). Incidența crescută a atreziei anale, hipoplaziei cozii, edemului și curbarea membrului observate la fetele femelelor de șobolan la doze de 100 mg/kg (aproximativ de 400 de ori ASC la om) a fost asociată cu creșterea letalității embrio-fetale și falimentul creșterii. În studiile privind efectele lasofoxifen asupra fertilității efectuate la șobolani, efecte slabe asupra performanței reproductive la mascul au apărut la ≥ 10 mg/kg și zi (aproximativ de 42 de ori ASC la om), evidențiată prin scăderea indicelui de copulație, a locurilor de implantare a oului și a feteșilor. La femelele tratate cu $\geq 0,01$ mg/kg și zi (sub nivelul de expunere umană sistemică) a fost observată fertilitate scăzută și o creștere a pierderii pre- și post-implantare determinând reducerea mărimii puilor și prelungirea gestației. Într-un studiu pre-natal și post-natal la șobolani, întârzierea și/sau întreruperea nașterii, creșterea mortalității puilor la naștere, alterarea stadiilor de dezvoltare și reducerea creșterii s-au produs la $\geq 0,01$ mg/kg și zi lasofoxifen. În general, efectele asupra reproducerii și dezvoltării observate la animale sunt consecvente cu efectele clasei MSRE.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză anhidă

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Galben amurg FCF lac de aluminiu (E110)

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

FABLYN comprimate filmate este ambalat în blistere din PVC cu folie din aluminiu sau flacoane din PEID prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă, căptușit cu foile din aluminiu/polietilenă.

Cutii cu blistere cu 7, 28 sau 30 comprimate și flacoane cu 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

24 Februarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE
ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**

**A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

Nu este cazul

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că, înaintea punerii pe piață a medicamentului, toți profesioniștii din domeniul sănătății care pot prescrie FABLYN sau pot recomanda ecografie ginecologică pacienților tratați cu FABLYN, au acces la programul educațional de reducere la minimum a riscului.

Programul trebuie să existe în ambele formate, electronic și pe hârtie, care să fie identice din punct de vedere al conținutului.

Materialele programului trebuie furnizate prin următoarele căi:

- Pe Internet
- Pe CD
- Imprimare pe hârtie

Programul trebuie să comunice următoarele mesaje cheie:

- FABLYN crește riscul de tromboembolism venos (TEV)
- Abordarea recomandată pentru atenuarea riscului de tromboembolism venos pe baza RCP-ului, incluzând contraindicația pentru FABLYN la pacienții cu TEV activ sau în antecedente
- FABLYN provoacă modificări morfologice, în mod special atrofia chistică a endometrului. Rezultatul este creșterea medie a grosimii endometrului.
- Pe baza studiilor clinice, modificările morfologice cauzate de FABLYN sunt benigne și nu necesită investigații suplimentare decât dacă apar sângerări vaginale.
- Referințe către ghiduri autorizate internaționale relevante pentru supravegherea uterină.
- Necesitatea de a opri tratamentul cu FABLYN și investigarea atunci când apar sângerări uterine inexplicabile.

Programul trebuie să includă textul integral al RCP-ului.

DAPP trebuie să asigure accesul patologilor la programul educațional. Acest program trebuie orientat către interpretarea biopsiei endometriale la femei tratate cu FABLYN. Acesta trebuie să fie în concordanță cu ghidurile internaționale autorizate și susținut de dovezile publicate în revistele medicale atent recenzate.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență.

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să realizeze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea 1.4 a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și orice actualizări ulterioare ale PMR, stabilite de către CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, trebuie furnizat un PMR actualizat

- Când sunt primite noi informații care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului.
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- La cererea EMEA.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CARTON FOR BLISTER PACK (30 film-coated tablets)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tartrat de lasofoxifen, echivalent la 500 micrograme lasofoxifen.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALȚĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Ambalaj sigilat.

A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

FABLYN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CARTON FOR BLISTER PACK (7 film-coated tablets)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tartrat de lasofoxifen, echivalent la 500 micrograme lasofoxifen.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Ambalaj sigilat.

A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

FABLYN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CARTON FOR BOTTLE PACK (90 film-coated tablets)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tartrat de lasofoxifen, echivalent la 500 micrograme lasofoxifen.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Ambalaj sigilat.

A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMARUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

FABLYN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CARTON FOR BLISTER PACK (28 film-coated tablets)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tartrat de lasofoxifen, echivalent la 500 micrograme lasofoxifen.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Ambalaj sigilat.

A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

FABLYN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

BOTTLE LABEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

90 comprimate filmate

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – 7 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eberth

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – 30 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eberth

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – 28 comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FABLYN 500 micrograme Comprimate filmate

Lasofoxifen

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eberth

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

FABLYN 500 micrograme comprimate filmate

Lasofoxifen

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este FABLYN și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați FABLYN
3. Cum să luați FABLYN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează FABLYN
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE FABLYN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

FABLYN este utilizat pentru a trata osteoporoza la femei după menopauză (osteoporoza de postmenopauză), predispuse să sufere fracturi osoase, în special ale coloanei vertebrale, șoldurilor și încheieturii mâinilor. Aparține unui grup de medicamente denumite Modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE).

La femeile cu osteoporoză de postmenopauză, FABLYN reduce riscul atât al fracturilor de coloană vertebrală (fracturi vertebrale), cât și al fracturilor care nu sunt la nivelul coloanei vertebrale (fracturi non-vertebrale), dar nu și al fracturilor de șold.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI FABLYN

NU LUAȚI FABLYN

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la lasofoxifen sau oricare dintre celelalte componente ale FABLYN..
- dacă aveți în prezent sau ați avut în trecut cheaguri de sânge, de exemplu la nivelul venelor, plămânilor sau ochiului (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar sau tromboză venoasă retiniană)
- dacă aveți orice sângerare vaginală. Aceasta trebuie investigată de către medic **înainte de începerea tratamentului** cu FABLYN.
- dacă încă puteți rămâne gravidă.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Aveți grijă deosebită când utilizați FABLYN

- **dacă sunteți imobilizată pentru o perioadă de timp**, cum ar fi, din necesitatea unei spitalizări sau stând în pat pentru a vă recupera după o intervenție chirurgicală sau o boală, acest fapt vă poate crește riscul producerii de cheaguri de sânge (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar sau tromboză venoasă retiniană). **Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu cel puțin 3 săptămâni înaintea acestei perioade.** Tratamentul cu FABLYN poate fi reluat când vă recăpătați mobilitatea și la recomandarea medicului dumneavoastră.
- dacă luați FABLYN, trebuie să mergeți pe jos sau să faceți exerciții ale picioarelor și labelor picioarelor la intervale regulate atunci când călătoriți pe distanțe lungi. Aceasta deoarece statul în aceeași poziție o perioadă lungă de timp poate împiedica buna circulație a sângelui și poate crește riscul producerii cheagurilor de sânge.

Este puțin probabil ca FABLYN să producă sângerări vaginale. De aceea, în timp ce luați FABLYN orice sângerare vaginală este neașteptată. Aceasta ar trebui să fie investigată de medicul dumneavoastră.

Următoarele sunt motive pentru care acest medicament poate fi nepotrivit pentru dumneavoastră. **Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați FABLYN**

- dacă aveți sau ați avut cancer de sân.
- dacă prezentați oricare anomalie inexplicabilă a sânului.
- dacă aveți o afecțiune hepatică severă.
- dacă aveți o afecțiune renală severă.

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Dacă utilizați terapie de substituție estrogenică (TSE) sau terapie de substituție hormonală (TSH), FABLYN poate fi nepotrivit pentru dumneavoastră.

Folosirea FABLYN cu alimente și bauturi

FABLYN poate fi administrat cu sau fără alimente și băuturi.

Sarcina și alăptarea

FABLYN trebuie utilizat de către femei numai după menopauză și nu trebuie utilizat de către femei care încă mai pot rămâne gravide.

Nu luați FABLYN dacă sunteți gravidă sau alăptați, deoarece acesta poate fi excretat în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu a fost efectuat niciun studiu asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

FABLYN nu are influență cunoscută asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Informații importante privind unele componente ale FABLYN

FABLYN conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI FABLYN

Luați întotdeauna FABLYN așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza uzuală este de un comprimat în fiecare zi.

Înghițiți comprimatul întreg. Îl puteți lua cu sau fără alimente.

Dacă doriți, îl puteți lua cu apă sau cu o altă băutură la alegere.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda, de asemenea, să luați suplimente conținând calciu și vitamina D în timpul tratamentului cu FABLYN dacă se consideră că ingestia zilnică a acestora de către dumneavoastră nu este suficientă.

Dacă luați mai mult decât trebuie din FABLYN

Dacă luați mai multe comprimate filmate de FABLYN decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați FABLYN

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați comprimatul următor și continuați ca înainte.

Dacă încetați să luați FABLYN

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri tratamentul cu FABLYN.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, FABLYN poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai multe reacții adverse care au apărut în cadrul studiilor au fost ușoare.

Reacțiile adverse care pot apărea cu anumite frecvențe sunt definite după cum urmează:

- Foarte frecvente: afectează mai mult de 1 persoană din 10
- Frecvente: afectează 1 până la 10 persoane din 100
- Mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 persoane din 1000
- Rare: afectează 1 până la 10 persoane din 10000
- Foarte rare: afectează mai puțin de 1 persoană din 10000
- Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacțiile adverse foarte frecvente:

- Crampe musculare

Reacțiile adverse frecvente:

- Bufeuri
- Constipație
- Presiune la nivelul porțiunii inferioare a abdomenului

- Scurgeri vaginale
- Transpirații excesive

Reacțiile adverse mai puțin frecvente:

- Infecția tractului urinar, senzația de arsură la urinare, nevoia urgentă de a urina, incontinență urinară
- Durere sau presiune abdominală, durere de spate, genunchi, articulații sau piept
- Extenuare, sângerări anormale sau excesive, cel mai adesea nazale
- Diabet (simptomele tipice sunt setea excesivă, urinarea frecventă)
- Senzație de arsură, amețeli, amorțeli, afectarea memoriei, insuficiență sau pierdere parțială a mobilității unui membru, dureri de cap, sindromul picioarelor neliniștite (impulsul irezistibil de a mișca picioarele pentru a opri senzația de disconfort sau senzații ciudate)
- Bătăi anormale sau neregulate ale inimii, creșterea ritmului cardiac
- Umflarea mâinilor, brațelor, picioarelor sau gambelor, dureri ale membrelor
- Tuse, respirație dificilă, nas înfundat, secreție nazală abundentă
- Uscăciunea gurii, flatulență (cantitate excesivă de aer sau gaze în stomac sau intestin), dureri ale stomacului
- Ochi uscat, căderea părului, erupție pe piele, transpirații nocturne, mâncărime, senzație de căldură, creștere în greutate
- Întărirea sânilor, dureri ale sânilor, sângerare vaginală, mâncărime la nivel genital

Reacțiile adverse rare:

- Infecții la nivelul urechii, ochiului, tractului respirator sau pielii, diaree, sânge în scaun
- Modificarea apetitului alimentar
- Vise anormale, schimbări ale dispoziției
- Amețeli, alterarea senzației de gust, convulsii, migrenă, slăbiciunea brațelor sau picioarelor, sciatică (durere resimțită jos în spate, fese, și/sau diferite părți ale piciorului sau labei piciorului; caracteristic, pe o singură parte a corpului)
- Deficit de vedere, durere oculară, mâncărime la nivelul ochiului, pleoape umflate, înroșirea ochilor, dureri la nivelul urechii
- Leziuni ale buzelor, modificarea tranzitului intestinal, dificultate la înghițire, ulcerații bucale, senzație de arsuri în capul pieptului, durere bucală, durere anală
- Icter (îngălbenirea pielii și a ochilor), modificări ale valorilor testelor hepatice sanguine
- Piele uscată, textură neobișnuită a părului, afecțiuni ale unghiilor, erupție pe piele, închiderea culorii pielii, alterarea formei degetelor, leziuni ale pielii
- Urinare dureroasă, sânge în urină
- Secreții ale sânilor, umflarea sânilor, durere vaginală, varice venoase
- Scăderea pulsului în extremități, învinețire

Dacă oricare dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ FABLYN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați FABLYN după data de expirare înscrisă pe blister sau pe eticheta flaconului și pe cutia de carton după <EXP:>. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține FABLYN

- Substanța activă este lasofoxifen. Fiecare comprimat filmat conține tartrat de lasofoxifen, echivalent la 500 micrograme lasofoxifen.
- Celelalte componente sunt lactoză anhidră, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, galben amurg FCF lac de aluminiu (E110), hipromeloză, lactoză monohidrat, dioxid de titan (E171) și triacetină.

Cum arată FABLYN și conținutul ambalajului

Comprimatele FABLYN sunt triunghiulare, de culoarea piersicii, marcate cu “Pfizer” pe una din fețe și “OPR 05” pe cealaltă față.

Comprimatele sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 7, 28 sau 30 comprimate și în cutii cu flacoane conținând 90 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață este Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Germania.

Producătorul este Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Germania.

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.