

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov Filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje lasofoxifeniumtartarát, v množstve zodpovedajúcom 500 mikrogramom lasofoxifenu.

Pomocná látka: každá filmom obalená tableta obsahuje 71,34 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Trojuholníkovité, broskyňovo sfarbené, filmom obalené tablety s vyrazeným textom "Pfizer" na jednej strane a "OPR 05" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

FABLYN je indikovaný na liečbu osteoporózy u postmenopauzálnych žien so zvýšeným rizikom zlomenín. Dokázal sa signifikantný úbytok vo výskyte zlomenín stavcov aj mimostavcových zlomenín, nie však zlomenín krčkov stehenných kostí (pozri časť 5.1).

Pri rozhodovaní o výbere liečby u postmenopauzálnych žien, či už FABLYNom alebo inými formami liečby, vrátane estrogénov, je treba vziať do úvahy menopauzálnu symptómu, účinok na tkanivá prsníkov a maternice, a kardiovaskulárne výhody a riziká (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí (postmenopauzálna ženy):

Odporúčaná dávka je jedna 500 mikrogramová tableta denne.

Tabletu je možné užiť kedykoľvek počas dňa bez ohľadu na príjem jedla alebo nápojov.

Pokiaľ nie je dostatočný príjem vápnika a/alebo vitamínu D stravou, je potrebné ich suplementovať. U postmenopauzálnych žien je potrebný príjem cca 1500 mg/deň elementárneho vápnika. Odporúčaná dávka vitamínu D je 400-800 IU denne.

Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov:

Keďže liek je určený len na použitie u postmenopauzálnych žien, neexistuje indikácia FABLYNu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Z toho dôvodu sa bezpečnosť a účinnosť neskúmala (pozri časť 5.2).

Ženy vyššieho veku (65 rokov a staršie):

Nie je potrebná úprava dávky u žien vyššieho veku (pozri časť 5.2).

Hepatálna insuficiencia:

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2). U pacientov s hepatálnou insuficienciou s hodnotami hepatálnych testov presahujúcimi 1,5-násobok hornej fyziologickej normy nebola bezpečnosť a účinnosť lasofoxifenu vyhodnotená, preto sa má u takýchto pacientov používať FABLYN opatrne.

Renálna insuficiencia:

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou renálnou insuficienciou nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou nebola bezpečnosť a účinnosť lasofoxifenu vyhodnotená. Z toho dôvodu sa má u takýchto pacientov používať FABLYN opatrne.

Vzhľadom na chronickú povahu ochorenia, je FABLYN určený na dlhodobé užívanie (pozri časť 5.1).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Aktívne alebo prekonané venózne tromboembolické príhody (VTE), vrátane hlbokoj žilovej trombózy, pľúcnej embólie a trombózy retinálnych vén.

Tehotenstvo a dojčenie:

FABLYN je určený na užívanie výhradne ženám po menopauze. Nesmú ho užívať ženy vo fertilnom veku, tehotné a dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V klinických štúdiách mali ženy liečené FABLYNom v porovnaní s placebom vyššie riziko tromboembolických venózných príhod (hlbokoj venóznei trombózy a pľúcnej embólie). Môžu sa objaviť aj iné venózne tromboembolické príhody. V porovnaní s placebom bol tiež pri FABLYNe častejšie hlásený výskyt menej závažnej príhody, povrchovej tromboflebitídy. U pacientov s rizikom výskytu venózných tromboembolických príhod akejkoľvek etiológie je potrebné zvážiť pomer prínosu a rizika liečby (pozri časť 4.3 a 4.8). Vzhľadom na to, že imobilizácia zvyšuje riziko výskytu venózných tromboembolických príhod nezávisle od liečby, má sa liečba FABLYNom prerušiť najmenej 3 týžne pred a počas dlhodobej imobilizácie (t.j. rekonvalescencia po chirurgickom zákroku, dlhodobo ležiaci), a liečba sa má opätovne začať, až keď je pacientka plne mobilná. Okrem toho treba ženy užívajúce FABLYN poučiť o potrebe pravidelného pohybu počas dlhšie trvajúcej cesty.

Akékoľvek vaginálne krvácanie nejasného pôvodu má byť primerane klinicky vyšetrené. Skupiny pacientok liečených FABLYNom a placebom mali porovnateľný výskyt hyperplázie a karcinómu endometria (pozri časť 5.1).

Lasofoxifen sa dáva so súvisu s benígnymi zmenami endometria. K týmto patrili u niekoľkých jedincov mierny nárast výskytu vaginálneho krvácania, ako aj so sonograficky pozorovanými cystickými zmenami endometria a histologicky s benígnou cystickou atrofiou (forma atrofického endometria). Uvedené cystické zmeny prispeli k približne 1,5 mm nárastu priemernej hrúbky endometria. Následkom týchto benígnych zmien malo v štúdií PEARL v porovnaní s placebom liečenými pacientkami viacero pacientok liečených FABLYNom diagnostické vyšetrenie maternice (pozri časť 5.1). Podľa smerníc pre postmenopauzálnu ženy z klinického hľadiska u žien bez vaginálneho krvácania však tieto benígne zmeny nie sú dôvodom k ďalším vyšetreniam, keďže riziká intrauterinných diagnostických vyšetrení u asymptomatických žien prevyšujú akýkoľvek prínos. Patológ, ktorý hodnotí endometriálnu histológiu, musí byť informovaný o anamnéze užívania lasofoxifenu za účelom stanovenia presnej diagnózy benígnej cystickej atrofie.

Súčasné užívanie FABLYNu a systémových estrogénov alebo inej hormonálnej liečby sa neskúmalo, preto sa súbežné užívanie FABLYNu so systémovými estrogénmi neodporúča.

U žien s anamnézou rakoviny prsníka sa FABLYN neskúmal. Nie sú k dispozícii údaje o jeho súčasnom užívaní s liekmi používanými v liečbe skorých či pokročilých štádií rakoviny prsníka. Preto sa má FABLYN použiť na liečbu osteoporózy výhradne až po ukončení liečby rakoviny prsníka, vrátane ukončenia adjuvantnej liečby.

Akékoľvek abnormality nejasného pôvodu na prsníkoch, ktoré sa objavujú počas liečby FABLYNom, sa musia vyšetriť. FABLYN nevylučuje riziko vzniku rakoviny prsníka (pozri časť 5.1).

FABLYN môže zvýšiť výskyt návalov tepla a nie je účinný v znižovaní výskytu návalov tepla spojených s nedostatkom estrogénov. U ojedinelých asymptomatických pacientok sa môžu po začatí liečby objaviť návaly tepla.

Obmedzené množstvo klinických údajov naznačuje, že lasofoxifen môže u pacientov s anamnézou hypertriglyceridémie navodenej perorálnymi estrogénmi (>5,6 mmol/l) súvisieť s pozorovateľným nárastom triglyceridov v sére. Pacientky s uvedenou anamnézou majú mať počas liečby lasofoxifenom monitorovanú hladinu triglyceridov v sére.

Lasofoxifen sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny, predominantne sa metabolizuje a pravdepodobne podlieha enterohepatálnej cirkulácii (pozri časť 5.2). U pacientov s hodnotami hepatálnych testov presahujúcimi 1,5-násobok hornej fyziologickej normy nebola bezpečnosť a účinnosť FABLYNu vyhodnotená; preto sa musí u takýchto pacientov používať FABLYN opatrne.

U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou nebola bezpečnosť a účinnosť FABLYNu hodnotená, preto sa musí FABLYN u takýchto pacientov používať opatrne (pozri časť 4.2 a časť 5.2).

FABLYN obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, deficitu laponskej laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na absenciu klinicky významných účinkov cholestyramínu (iónomenič, živica), flukonazolu (CYP2C9 inhibítor), ketokonazolu (CYP3A4/5 inhibítor) a paroxetínu (CYP2D6 inhibítor) na farmakokinetiku lasofoxifenu, nie je pravdepodobné, že by iné iónomeniče, živice a inhibítory týchto CYP izoformiem spôsobovali klinicky významné zmeny expozície FABLYNom a teda nie sú potrebné úpravy dávky.

Klírens lasofoxifenu môže byť zvýšený u pacientov chronicky liečených induktormi CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz (UGTs) (napr. fenytoín, karbamazepín, barbituráty a ľubovník bodkovaný), čo má za následok zníženie koncentrácií v rovnovážnom stave s prípadnou nižšou účinnosťou.

Ketokonazol – Silný inhibítor CYP3A4/5 ketokonazol zvýšil systémovú expozíciu lasofoxifénom o 20 %, čo je hodnotené ako klinicky nevýznamné.

Paroxetín - Silný inhibítor CYP2D6 paroxetín zvýšil systémovú expozíciu lasofoxifénom o 35 %, čo sa hodnotí ako klinicky nevýznamné.

Inhibítory protónovej pumpy – Údaje o vplyve súčasného podávania inhibítorov protónovej pumpy (PPI) s lasofoxifénom nie sú dostupné; preto sa používanie týchto liečiv s lasofoxifénom musí starostlivo zvážiť.

V klinických štúdiách nemal lasofoxifen vplyv na metabolizmus dextrometorfanu (substrát CYP2D6) a chlorzoxazónu (substrát CYP2E1) alebo na farmakokinetiku warfarínu (substrát CYP2C9), metylprednizolónu (substrát CYP3A4) alebo digoxínu (substrát MDR1 P-glykoproteínu). Preto nie je

pravdepodobné, že by FABLYN menil farmakokinetiku liečiv, ktorých vylučovanie je podmienené zmetabolizovaním pomocou týchto CYP izoformiem alebo sa transportujú MDR1 P-glykoproteínom.

Warfarín – Lasofoxifen nemal vplyv na farmakokinetiku R- ani S- warfarínu. Stredná hodnota INR a AUC a maximálna hodnota INR po podaní jednorazovej dávky warfarínu s lasofoxifenom spoločne boli približne 8 % a 16 % nižšie ako po podaní samotného warfarínu. Tieto zmeny nie sú hodnotené ako klinicky významné.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

FABLYN je určený len na použitie u žien po menopauze. FABLYN nesmú užívať ženy vo fertílno-m veku (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lasofoxifenu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Laktácia

FABLYN je určený len na použitie u postmenopauzálnych žien. FABLYN sa nesmie používať počas dojčenia (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa lasofoxifen u ľudí vylučuje do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie lasofoxifenu do mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nie je známy žiaden vplyv FABLYNu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť FABLYNu v liečbe osteoporózy bola vyhodnotená na základe veľkej (8556 pacientov) dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, medzinárodnej štúdie 3. fázy zameranej na zlomeniny (štúdia PEARL). Dĺžka liečby u postmenopauzálnych žien bola 60 mesiacov, 2852 z nich bolo randomizovaných na FABLYN a 2852 z nich bolo randomizovaných na placebo.

Liečba bola predčasne ukončená pre nežiaduci účinok u 12,9 % žien liečených FABLYNom a u 12,3 % žien liečených placebom.

Venózne tromboembolické príhody: Najzávažnejšou nežiaducou reakciou súvisiacou s FABLYNom bola venózna tromboembolická príhoda VTE (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia a trombóza retinálnej vény). Počas 5 rokov sledovania malo VTE 37 pacientok liečených FABLYNom (1,3 % alebo 2,90 na 1 000 patientských rokov) v porovnaní s 18 pacientkami liečenými placebom (0,6 % alebo 1,41 na 1 000 patientských rokov) a pomer rizika (hazard ratio) bol 2,06 (95 % IS: 1,17, 3,61).

Tak, ako sa pozorovalo aj pri iných selektívnych modulátoroch estrogénových receptorov (SERMs), v štúdiu PEARL mali pacientky liečené lasofoxifenom mierne znížený počet trombocytov (o približne 4 %)

Častými nežiaducimi reakciami, považovanými za súvisiace s liečbou FABLYNom boli svalové spazmy, návaly tepla a vaginálny výtok. Svalové spazmy sa objavili u približne jednej z 9 pacientok. Návaly tepla sa objavili u približne jednej z 11 pacientok a boli najčastejšie hlásené v prvých 6 mesiacoch liečby. Vaginálny výtok sa objavil u približne jednej z 26 pacientok.

Bezpečnosť FABLYNu v liečbe osteoporózy bola posudzovaná aj v placebom kontrolovanej štúdiu 2. fázy u japonských, kórejských a taiwanských žien. Dĺžka liečby u postmenopauzálnych žien bola

12 mesiacov, 124 bolo vystavených liečbe FABLYNOM, 125 placebo. Liečba bola predčasne ukončená pre nežiaduci účinok u 3,2 % žien liečených FABLYNOM a u 8 % žien liečených placebo.

V tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli počas dvoch klinických štúdií liečby osteoporózy častejšie ako u placebo.

Vo väčšine prípadov sa jednalo o nežiaduce reakcie mierneho stupňa, ktoré si vo všeobecnosti nevyžadovali predčasné prerušenie liečby.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)). V rámci tried orgánových systémov a frekvencie výskytu nie sú usporiadané podľa klesajúcej závažnosti, ale v abecednom poradí.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných štúdiách zameraných na liečbu osteoporózy s častejším výskytom v skupine žien liečených FABLYNOM ako u žien liečených placebo.

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté:</i>	infekt močových ciest, vaginálna kandidóza, vaginálna infekcia, vulvovaginitída
<i>Zriedkavé:</i>	bronchitída, celulitída, cervicitída, divertikulitída, furunkul, genitálna kandidóza, impetigo, infekčná artritída, labyrintitída, mykotická infekcia, očný herpes simplex, pyelonefritída, pyometra
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Menej časté:</i>	fibróm, leiomyóm maternice
<i>Zriedkavé:</i>	benígny nádor prŕštítyných teliesok, benígny nádor prsníka, endometriálny novotvar, fibróm prsníka, hemangióm, chronická lymfocytárna leukémia, leiomyóm, malígny nádor pečene, melanocytový névus, nádor ženského reprodukčného systému, plazmocytóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Menej časté:</i>	anémia, makrocytóza, trombocytopénia
<i>Zriedkavé:</i>	hypochrómna anémia, megaloplastová anémia
Poruchy imunitného systému	
<i>Zriedkavé:</i>	sezónna alergia
Poruchy endokrinného systému	
<i>Zriedkavé:</i>	hyperparatyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Menej časté:</i>	diabetes mellitus
<i>Zriedkavé:</i>	anorexia, diabetes melitus 2. typu, hypertriglyceridémia, hypoalbuminémia, hypofosfatémia, tetánia, znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla
Psychické poruchy	
<i>Zriedkavé:</i>	abnormálne sny, cyklotýmia
Poruchy nervového systému	
<i>Menej časté:</i>	bolesť hlavy, mozgový iktus, pocit pálenia, syndróm nepokojných nôh
<i>Zriedkavé:</i>	amnézia, bolesť hlavy vaskulárneho pôvodu, demencia Alzheimerovho typu, dysgeuzia, epilepsia, hydrocefalus, hypogeúzia, kompresia nervov, migréna, migréna s aurou, ochorenie motorických neurónov, paréza, poruchy pamäti, posturálny závrat, presynkopa, zápal sedacieho nervu,
Poruchy oka	

<i>Menej časté:</i>	suché oko
<i>Zriedkavé:</i>	afakia, anizokória, degenerácia makuly, hyperémia oka (červené oko), hyperémia spojovky, chorioretinopatia, krvácanie oka, krvácanie spojovky, odlúpenie sietnice, ochorenie retinálnych ciev, opuch viečka, porucha vízu, retinopatia, suchá keratokonjunktivitída, svrbenie oka, znížená zraková ostrosť,
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Zriedkavé:</i>	polohové vertigo, poruchy vnútorného ucha, ušný dyskomfort,
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté:</i>	palpitácie, tachykardia
<i>Zriedkavé:</i>	cor pulmonale, insuficiencia trikuspidálnej chlopne, kardiomegália, sinus arrest, srdcové zlyhanie, supraventrikulárna extrasystólia,
Poruchy ciev	
<i>Časté</i>	návaly horúčavy
<i>Menej časté</i>	flebitídy, hlboká žilová trombóza, návaly, povrchové tromboflebitídy, tromboflebitídy, venózne mestnanie
<i>Zriedkavé:</i>	aneurizma aorty, embolizácie, hematómy, intermitentné klaudikácie, krvácanie, lymfostáza, oklúzivne ochorenie tepien, poruchy kapilár, trombóza, vaskulárna stenóza, žilová trombóza, žilová trombóza končatín
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Menej časté</i>	alergická rinitída, kašeľ, pľúcna embolizácia,
<i>Zriedkavé:</i>	chronická obštrukčná choroba pľúc, pľúcny granulóm, vazomotorická rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Časté</i>	obštipácia
<i>Menej časté:</i>	bolesti brucha, bolesti v epigastriu, bolesti v podbrušku, flatulencia, gastritída, suchosť v ústach, syndróm dráždivého čreva
<i>Zriedkavé:</i>	análna fisúra, análny spazmus, bolestivosť ústnej dutiny, duodenitída, dvanástorníkový vred, dysfágia, ezofagitída, cheilóza, inguinálna hernia, pobolievanie brucha, polypy žalúdka, rektálny polyp, rektálny vred, ulcerácie v ústach, ulcerózna kolitída, zápal pery, žalúdočný dyskomfort
Poruchy pečene a žľových ciest	
<i>Menej časté:</i>	cholelitiáza, steatóza pečene
<i>Zriedkavé:</i>	cholecystitída, hepatitída, kamene v žľčovom trakte, poškodenie pečene, žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Časté:</i>	hyperhidróza
<i>Menej časté:</i>	alopécia, erytém, nočné potenie, pruritus
<i>Zriedkavé:</i>	angioedém, generalizovaný pruritus, hyperpigmentácia kože, kožné lézie, lámavosť nechťov, makulopapulózna vyrážka, odchýlky štruktúry vlasov, opuch kože, podráždenie kože, poruchy nechťov, reakcia z fotosenzitivity, rosacea, suchosť kože, svrbivá vyrážka, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté</i>	svalové spazmy
<i>Menej časté:</i>	bolesť chrbta, bolesť krčnej chrbtice, bolesť v končatinách
<i>Zriedkavé:</i>	artropatia, bolesť kotrče, bolesť v sánke, bursitída, daktylitída, exostózy, hemartros, kontraktúry končatín, kostochondritída, muskuloskeletárny dyskomfort, paličkové prsty, periartritída, reumatoidná artritída, stuhnutosť kĺbov, svalová kontraktúra, svalové záškľby,

	syndróm rotátorovej manžety, tenosynovitída
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté:</i>	inkontinencia moča, nočné močenie, polakizúria, uretrálne poruchy, urgencie
<i>Zriedkavé:</i>	hyperkalciúria, hypertonický močový mechúr, kameň v močovom mechúri, krvácanie z uretry, nefroskleróza, polyp močového mechúra, porucha močových ciest
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Časté</i>	cystokéla, hypertrofia endometria* (sonograficky zistené zhrubnutie endometria), polyp maternice, porucha endometria, vaginálna porucha, vaginálny výtok
<i>Menej časté</i>	bolesť prsníka, cervikálna dysplázia, cervikálny polyp, endometriálna hyperplázia** (na základe investigátorského hlásenia), erózia krčka maternice, indurácia v prsníku, krvácanie z genitálu, metrorágia, pokles maternice, poruchy krčka maternice, poruchy prsníkov u žien, postmenopauzálne krvácanie, prolaps maternice, prolaps pošvy, rektokéla, tekutinová kolekcia v maternici, vaginálne krvácanie, vulvovaginálne svrbenie, výtok z genitálu
<i>Zriedkavé:</i>	adenomyóza, bolesť bradavky, bolesť pošvy, cysta na adnexoch, cysta na vajíčkovode, fibróza prsníka, krvácanie z maternice, mestnanie v prsníku, natrhnutie hrádze, opuch pošvových stien, porucha bradavky, porucha vulvy, skvamózna metaplázia krčka maternice, svrbenie genitálu, tumor maternice, tumor na adnexoch, vaginálna erózia, vaginálny zápal, varikózne žily v oblasti vulvy, výtok z prsníka, zväčšený klitoris
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	
<i>Zriedkavé:</i>	venózne malformácie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Časté</i>	nečakaná odpoveď na liečbu
<i>Menej časté</i>	bolesť na hrudníku, periférne opuchy, pocit tepla, únava
<i>Zriedkavé:</i>	dyskomfort na hrudníku, hypertermia, opuchy, polyp, pocit opitosti, tumor, zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Časté</i>	zvýšená aktivita aspartátaminotransferázy
<i>Menej časté:</i>	abnormálny výsledok steru z cervixu, zvýšená aktivita alanínaminotransferázy, zvýšená aktivita tranzamináz, zvýšené hladiny sérovej glykémie, zvýšenie hmotnosti
<i>Zriedkavé:</i>	abnormality T vlny na EKG, abnormálna USG prsníkov, abnormálna USG vaječníkov, abnormálny RTG hrudníka, hematúria, odchýlky hladín sérového kreatinínu, oslabený pulz na nohách, pozitívna povrchového antigénu hepatitídy B, znížená hladina trombocytov, znížené hladiny sérového albumínu, zníženie HDL, zníženie kostnej denzity, zvýšená aktivita gama glutamyltransferázy, zvýšené hladiny 5' nukleotidázy, zvýšenie LDL, zvýšenie sérových triglyceridov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
<i>Zriedkavé:</i>	exkoriácia, poranenie genitálu, poranenie končatiny, poranenie mäkkých tkanív, poranenie skeletu, zlomenina hrudného stavca, zlomenina chrbtice, zlomenina zuba

* Hypertrofia endometria je MedDRA termín, ktorý označuje sonografický nález zhrubnutého endometria

** Prípady endometriálnej hyperplázie založené skôr na hláseniach investigátorov ako na základe histopatologických nálezov a nevyžadovali histologické potvrdenie.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania FABLYNOM.

Lasofoxifen bol počas jedného roka podávaný ženám po menopauze v jednotlivých dávkach v množstve 100 g (200-násobok odporúčanej jednotlivkej dávky) a v opakovaných dávkach do dávky

10 mg/deň (20-násobok odporúčanej dávky) bez toho, aby sa zaznamenali od dávky závisiace nežiaduce reakcie.

Pre FABLYN nie je špecifické antidotum. V prípade predávkovania majú byť použité štandardné podporné prostriedky na základe znakov a príznakov u pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívny modulátor estrogénových receptorov (SERM), ATC kód: {not yet assigned}

Pokles hladín estrogénov po menopauze alebo ovarektómii vedie k rýchlejšej strate kostnej hmoty vzhľadom na zrýchlený kostný metabolizmus, keďže kostná resorpcia prevažuje nad kostnou formáciou. Zvýšený kostný metabolizmus spôsobuje zrýchlenú stratu kostnej hmoty pretože kompenzačný nárast kostnej formácie je nepostačujúci k nepomerne zvýšenej kostnej resorpcii. U niektorých žien nakoniec tieto zmeny môžu viesť k zníženiu kostnej hmoty, osteoporóze a zvýšenému riziku zlomenín, najmä v oblasti chrbtice, bedra a zápästia. Zlomeniny stavcov sú najbežnejším typom osteoporotických zlomenín u postmenopauzálnych žien.

Lasofoxifen je SERM, ktorého biologické účinky sú do značnej miery sprostredkované naviazaním sa na estrogénové receptory. Táto väzba vedie k aktivácii niektorých estrogénových dráh a k blokáde druhých. Lasofoxifen má účinky na tkanivá a špecifické bunky v tkanivách reagujúcich na estrogény.

Klinické údaje naznačujú, že FABLYN má na kosť účinok estrogénu podobného agonistu a zároveň antagonistický účinok na prsník. Účinky FABLYNu na kosť sa prejavujú znížením sérových a močových hladín markerov kostného metabolizmu, vzostupom kostnej denzity (BMD) a poklesom výskytu zlomenín.

Účinky na kosť:

Kostný metabolizmus

V štúdiách zameraných na liečbu osteoporózy, viedla liečba FABLYNom do trvalej, štatisticky významnej supresie kostnej resorpcie a kostnej formácie, čo sa odrazilo v zmenách sérových aj močových markerov kostného metabolizmu (napr. C-telopeptidu a markerov kostnej formácie: osteokalcínu, prokolagénu typu 1 N-terminálneho propeptidu, a kostného izoenzymu alkalickéj fosfatázy). Pokles markerov kostného metabolizmu bol zjavný po 3 mesiacoch a v rámci podštúdie štúdie PEARL zameranej na zlomeniny pretrvával počas 36 mesiacov sledovania.

5-ročné výsledky veľkej medzinárodnej štúdie zameranej na zlomeniny (PEARL)

Účinok FABLYNu na výskyt zlomenín (Tabuľka 2) sa skúmal počas 5 rokov; a BMD a kostné biomarkery u postmenopauzálnych žien s osteoporózou sa skúmali počas 3 rokov v štúdiu PEARL. Populácia štúdie pozostávala z 8556 postmenopauzálnych žien s osteoporózou definovanou nízkym BMD (hodnota BMD stavca alebo bedra znížená minimálne 2,5 štandardnej odchýlky od priemernej hodnoty mladých zdravých žien). Ženy zaradené do tejto štúdie mali medián veku 67 rokov (rozsah 59-80 rokov) a medián času, ktorý uplynul od menopauzy cca 20 rokov. Všetky ženy v štúdiu dostávali kalcium 1000 mg/deň a vitamín D (400-800 IU/deň).

Tabuľka 2: Výskyt zlomenín u postmenopauzálnych žien počas 5 rokov

	FABLYN	Placebo	Zníženie relatívneho rizika (95 IS) vs. placebo
Nové röntgenologické zlomeniny stavcov	n=2748	n=2744	41 % ^a

Percento pacientov s novou zlomeninou	5,6 %	9,3 %	(28 %, 52 %)
Nová röntgenologická zlomenina stavca u pacientov s ≥ 1 zlomeninou pri vstupnom vyšetrení.	n=778 8,7 %	n=774 14,2 %	42% ^b (21 %, 57 %)
Percento pacientov s novou zlomeninou			
Nová röntgenologická zlomenina stavca u pacientov bez prítomnej zlomeniny pri vstupnom vyšetrení	n=1970 4,4 %	n=1970 7,4 %	41 % ^c (23 %, 55 %)
Percento pacientov s novou zlomeninou			
Mimostavcové zlomeniny	n=2852 8,1 %	n=2852 10,4 %	24 % ^d (9 %, 36 %)
Percento pacientov s mimostavcovou zlomeninou			
Mimostavcové zlomeniny	n=2852 9,3 %	n=2852 12,1 %	25 % ^e (12%, 36 %)
Percento pacientov s mimostavcovou zlomeninou			
Skratky: n= počet pacientov; IS = Intervaly spoľahlivosti a p < 0.0001; b p = 0.0004; c p = 0.0002; d p = 0.0020; e p = 0.0004			

-Röntgenologicky potvrdené zlomeniny stavcov

FABLYN signifikantne znížil výskyt nových röntgenologicky potvrdených zlomenín stavcov (okrem zhoršenia pôvodných zlomenín) z 9,3 % pre placebo na 5,6 % pre FABLYN (zníženie relatívneho rizika = 41 %, p < 0,0001). Uvedené zníženie sa pozorovalo počas prvého roka a pretrvávalo počas 5 rokov.

U žien s prítomnou zlomeninou stavca pri vstupnom vyšetrení FABLYN signifikantne znížil výskyt nových röntgenologicky potvrdených zlomenín stavcov zo 14,2 % pre placebo na 8,7 % pre FABLYN (zníženie relatívneho rizika = 42 %, p = 0,0004). U žien, ktoré nemali pri vstupnom vyšetrení prítomnú zlomeninu stavca, bol signifikantne znížený výskyt nových röntgenologicky potvrdených zlomenín stavcov zo 7,4 % pre placebo na 4,4 % pre FABLYN (zníženie relatívneho rizika = 41 %, p = 0,0002).

Počas 5 rokov podávania utrpelo signifikantne menej žien viacnásobné röntgenologicky potvrdené zlomeniny stavcov v skupine liečenej FABLYNom oproti placebovej skupine (p < 0,0001).

U signifikantne menej žien liečených FABLYNom sa vyskytli zlomeniny stavcov stredného, alebo ťažkého stupňa (podľa Genantovej škály) v porovnaní so ženami liečenými placebom (5,2 % placebom liečených žien oproti 3,3 % FABLYNom liečených žien; p = 0,0006).

-Mimostavcové zlomeniny

FABLYN signifikantne znížil výskyt mimostavcových zlomenín z 10,4 % pre placebo na 8,1 % pre FABLYN (zníženie relatívneho rizika = 24 %, p = 0,0020). Uvedené zníženie sa pozorovalo počas prvého roka a pretrvávalo počas 5 rokov. Redukcia výskytu mimostavcových zlomenín sa tiež pozorovala u postmenopauzálnych žien s ťažkou osteoporózou (definovanou ako počiatočný stav BMD T-skóre lumbálnej chrbtice $\leq -2,5$ + prítomná zlomenina alebo BMD T-skóre ≤ -3) (p = 0,0183).

-Všetky klinické zlomeniny

FABLYN signifikantne znížil výskyt všetkých klinických zlomenín z 12,1 % pre placebo na 9,3 % pre FABLYN (zníženie relatívneho rizika = 25 %, p = 0,0004). Uvedené zníženie sa pozorovalo počas prvého roka a pretrvávalo počas 5 rokov.

-Hustota kostnej hmoty

V rámci 3-ročnej podštúdie štúdie PEARL (n=760) FABLYN signifikantne zvýšil BMD (v porovnaní s placebom) v lumbálnej chrbtici (3,3 %), bedrovom kĺbe (3,0 %), krčku stehennej kosti (3,3 %), trochanteru major (3,6 %), intertrochanterickej oblasti (2,6 %), Wardovom trojuholníku (5,9 %) a predlaktí (1,8 %) po 3 rokoch. FABLYN tiež v porovnaní s placebom po 3 rokoch signifikantne zvýšil celkovú hodnotu BMC (bone mineral content; obsah kostných minerálov). Signifikantný nárast

v BMD (body mass density; hustota kostnej hmoty) sa pozoroval už po 3 mesiacoch v lumbálnej chrbtici a v bedrovom kĺbe.

Vykonala sa analýza pacientov, ktorí boli odoslaní k svojmu lekárovi na zváženie alternatívnej medikamentózne liečby osteoporózy, pokiaľ sa u nich spozorovalo buď: a) $\geq 7\%$ strata BMD v LS alebo $\geq 10\%$ strata BMD krčka femuru v 12 mesiaci; b) $\geq 11\%$ strata BMD v lumbálnej chrbtici (LS), alebo $\geq 14\%$ strata BMD krčka femuru v 24. mesiaci; c) ≥ 2 röntgenologicky potvrdené zlomeniny stavcov v rámci štúdie do 24. mesiaca. Tieto okolnosti sa významne zriedkavejšie objavili v skupine s FABLYN (0,9 %) ako v skupine s placebom (3,3 %).

Výsledky jednoročnej štúdie s ázijskými pacientkami

Účinok FABLYNu na BMD u postmenopauzálnych japonských, kórejských a taiwanských žien s osteoporózou sa tiež sledoval v rok trvajúcej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií zameranej na liečbu osteoporózy. Populácia štúdie pozostávala z 497 žien s osteoporózou, definovanou nízkym BMD stavcov (T-skóre ≤ 2.5). Ženy v tejto štúdií mali medián veku 63 rokov (rozpätie od 44 do 79) a medián času od nástupu menopauzy 13 rokov. Všetky ženy v štúdií dostávali kalcium (600-1200 mg/deň) a vitamín D (400-800 IU/deň).

V tejto štúdií FABLYN významne zvýšil hodnotu BMD chrbtice a bedra (celý bedrový kĺb a všetky podjednotky bedrového kĺbu) do 2 až 4 %. Tiež znížil markery kostného metabolizmu.

Histomorfometria kosti

Kvalita kosti vytvorenej počas dvoch rokov podávania lasofoxifenu je normálna. Na získanie údajov o kvalite kostí bolo vykonaných 71 kostných biopsií od postmenopauzálnych žien zaradených v BMD štúdiách po 2 rokoch liečby. Po liečbe lasofoxifenom sa nenašli známky osteomalácie, fibrózy drene, bunkovej toxicity, vláknitej kosti, alebo iných abnormalít ovplyvňujúcich kvalitu kosti.

Účinky na endometrium:

Uvedené výsledky účinkov FABLYNu na endometrium sú hlásené po 5 rokoch liečby zo štúdie PEARL.

U žien liečených FABLYN (0,9 %) alebo placebom neboli rozdiely vo výskyte endometriálneho karcinómu a hyperplázie endometria.

Lasofoxifen súvisel u niekoľkých jedincov s benígnymi zmenami endometria: sonograficky pozorovanými cystickými zmenami endometria a histologicky s benígnou cystickou atrofiou (forma atrofického endometria), čo vedie k približne 1,5 mm nárastu priemernej výšky endometria. Podľa smerníc pre postmenopauzálné ženy, z klinického hľadiska u žien bez vaginálneho krvácania tieto benígne zmeny nie sú dôvodom k ďalším vyšetreniam. (pozri časť 4.4).

Výskyt cystických zmien endometria a zhrubnutia endometria sa analyzoval v podskupine populácie štúdie (298 pacientok) s každoročným vyšetrením transvaginálnou sonografiou (TVU) počas 3 rokov. Ženy liečené placebom mali incidenciu cystických zmien 1,9 % počas 3 rokov, kým FABLYN (0,9 %) liečené ženy mali incidenciu 20,4 %. Všetky histologické nálezy boli benígne. Placebom liečeným ženám sa v priebehu 3 rokov znížila hrúbka endometria v priemere o 0,7 mm oproti vstupným hodnotám, kým u žien liečených FABLYN (0,9 %) došlo k zhrubnutiu v priemere o 1,4 mm. Zhrubnutie sa pozorovalo v 12. mesiaci a v priebehu 3 rokov sa už významne nezvyšovalo. V niektorých prípadoch sa pozorovalo, že uvedený nález sa spontánne upravil v priebehu liečby.

Zo všetkých žien, ktoré mali pri vstupnom vyšetrení maternicu, bolo hlásených 34 prípadov histologicky benígnych endometriálnych polypov od 2302 (1,5 %) žien liečených FABLYN (0,9 %) oproti 18 od 2309 (0,8 %) placebom liečených žien. V subpopulácii štúdie určenej na posúdenie endometriálnej histológie (1080 pacientov) s TVU po 3 rokoch, sa histologicky benígne endometriálne

polypy hlásili u 20 z 366 (5,5 %) FABLYNom liečených žien a u 12 z 360 (3,3 %) placebom liečených žien.

Celkový výskyt vaginálneho krvácania bol nízky ($\leq 2,6$ vo všetkých liečebných skupinách). Vaginálne krvácanie sa hlásilo u 74 (2,6 %) FABLYNom liečených pacientok oproti 37 (1,3%) placebom liečených ženám. Počet pacientok, ktoré predčasne ukončili liečbu pre vaginálne krvácanie, bol nízky [FABLYN: 4 (0,1 %), placebo: 0].

Počty hysterektómií vo FABLYNom liečenej skupine (27/2302 pacientok, 1,2 %) a placebom liečenej skupine (24/2309 pacientok, 1,0 %) boli porovnateľné. Na posúdenie účinku FABLYNu na diagnostické zákroky na maternici (napr. hysteroskopia, sonohysterogram s použitím fyziologického roztoku, endometriálna biopsia, polypektómia alebo dilatácia a kyretáž) sa vypracovala analýza skupiny žien bez plánovaného monitorovania pomocou TUV (4055 pacientok). Viac pacientok liečených FABLYNom (7,0 %) absolvovalo diagnostický zákrok v porovnaní s pacientkami liečenými placebom (2,7 %). Viac pacientok liečených FABLYNom absolvovalo diagnostické zákroky na maternici vzhľadom na vaginálne krvácanie (ako to vyžadoval protokol) a asymptomatické nálezy na endometriu (napr. možné polypy matrice, zhrubnutie endometria).

Účinky na prsník:

Počas viac ako 5 rokov štúdie PEARL (zahrňujúcej 8556 pacientok), redukovala liečba FABLYNom v porovnaní s placebom riziko invazívnej rakoviny prsníka o 85 % (placebo: 20 (0,7 %), FABLYN: 3 (0,1 %); HR 0,15 (IS 0,04, 0,50), riziko všetkých typov rakoviny prsníka o 79 % (placebo: 24 (0,9 %); FABLYN: 5 (0,2 %); HR 0,21 (IS 0,08, 0,55)), riziko invazívnej rakoviny prsníka s pozitivitou estrogénových receptorov (ER) o 83 % (placebo 18 (0,7 %), FABLYN: 3 (0,1 %); HR 0,17 (IS 0,05, 0,57)) a riziko rakoviny prsníka s pozitivitou estrogénových receptorov (ER) o 81 % (placebo: 21 (0,8 %), FABLYN: 4 (0,1 %); HR 0,19 (IS 0,07, 0,56)). FABLYN nemá žiadny vplyv na riziko ER negatívnej rakoviny prsníka. Tieto pozorovania podporujú záver, že lasofoxifen nemá v tkanive prsníka žiadnu vnútornú estrogénovú agonistickú aktivitu.

Účinky na lipidový metabolizmus a kardiovaskulárne riziko:

Účinok FABLYNu na lipidový profil sa vyhodnotil v 3-ročnej podštúdi štúdie PEARL; podštúdia zahŕňala 1014 postmenopauzálnych žien. V porovnaní s placebom FABLYN signifikantne znížil celkový cholesterol, LDL cholesterol, LDL-asociovaný apolipoproteín B-100, a vysoko citlivý C-reaktívny proteín (medián zmien -10,4 %, -15,8 %, -11,8 %, -12,5 %, v uvedenom poradí); nepozorovali sa žiadne signifikantné zmeny oproti placebo pre HDL cholesterol alebo VLDL cholesterol. Štatisticky významné vzostupy sa pozorovali pre apolipoproteín A-1, ktorý je združený s HDL cholesterolom, a sérové triglyceridy (medián zmien oproti placebo 6,1 % respektívne 4,9 %).

Po 5 rokoch bol v celej populácii štúdie (N=8556) signifikantne nižší výskyt závažných koronárnych príhod vrátane náhlej kardiálnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, novovzniknutej ischemickej choroby srdca, hospitalizácie pre instabilnú anginu pectoris, a revaskularizačné zákroky. U pacientok liečených FABLYNom sa vyskytlo 0,51 príhod/100 patientských rokov v porovnaní s 0,75 príhodami/100 patientských rokov u placebom liečených pacientok (HR 0,68; 95% IS 0,50, 0,93, $p = 0,016$). V rámci tej istej štúdie po 5 rokoch nebolo u FABLYNom liečených pacientok zvýšené riziko cievnej mozgovej príhody, vrátane hemoragických, ischemických, embolizačných cievnych mozgových príhod, nešpecifických cievnych príhod a tranzientných ischemických atakov. Vyskytlo sa 0,48 príhod/100 patientských rokov v placebovej skupine a 0,36 príhod/100 patientských rokov v skupine pacientok liečených FABLYNom (HR = 0,75; 95 % IS 0,51, 1,10 $p = 0,140$).

Účinky na vulváru a vaginálnu atrofiu (VVA):

Účinnosť FABLYNu v liečbe VVA sa skúmala v dvoch 12-týždňových štúdiách 3. fázy u postmenopauzálnych žien so stredne ťažkými alebo ťažkými znakmi a prejavmi VVA, nezávisle na štádiu osteoporózy (zahrňujúc 889 pacientok). V oboch štúdiách znižoval u pacientok závažnosť najťažších základných ťažkostí VVA prejavov, znižoval vaginálne pH, znižoval percento vaginálnych

parabazálnych buniek z indexu dozrievania (maturation index, MI) a zvyšoval percento vaginálnych superficiálnych buniek z MI. Podobné výsledky na vaginálne pH a MI sa pozorovali v štúdií PEARL.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dostupnosť lasofoxifenu sa hodnotila v konvenčných klinických farmakologických štúdiách na 758 pacientoch. K populačnej farmakokinetickej analýze prispeli aj farmakokinetické údaje od vyše 2000 postmenopauzálnych žien vrátane pacientok vo vybraných klinických skúškach zameraných na osteoporózu.

Absorpcia:

Lasofoxifen sa pomaly vstrebáva z gastrointestinálneho traktu s dosiahnutím maximálnej plazmatickej koncentrácie v priemere po približne 6 hodinách po podaní. Príjem vysokotučných jedál nemení perorálnu biologickú dostupnosť lasofoxifenu. FABLYN sa môže podať kedykoľvek počas dňa bez ohľadu na príjem jedla a nápojov.

Distribúcia:

Zdanlivý distribučný objem (V/F) lasofoxifenu u postmenopauzálnych žien je približne 1350 l.

Lasofoxifen sa silne viaže na bielkoviny v ľudskej plazme (> 99 %). Lasofoxifen sa viaže tak na albumín ako aj na α 1-kyslý glykoproteín; neovplyvňuje to však ani väzbu warfarínu ani propranololu.

Metabolizmus:

Biotransformácia a dostupnosť lasofoxifenu u ľudí sa zisťovala po perorálnom podaní ^{14}C -značeného lasofoxifenu. Lasofoxifen sa u ľudí extenzívne metabolizuje. Identifikovalo sa päť metabolických dráh lasofoxifenu: priama glukuronidácia; priama sulfácia; hydroxylácia na fenyltetralínovej polovici (s následným konjugáčnym metabolizmom katecholových medziproduktov metyláciou a glukuronidáciou); oxidácia na pyrolidínovom kruhu; a hydroxylácia fenylu. V plazme sa detegovali tri metabolity lasofoxifenu: priamy glukuronidový konjugát, glukuronid hydroxylovaného metabolitu, a metylovaný catechol.

Väzobné afinity hlavných cirkulujúcich metabolitov lasofoxifenu boli minimálne 31-krát a 18-krát nižšie ako lasofoxifenu k estrogénovému receptoru alfa respektíve k estrogénovému receptoru beta, čo naznačuje, že je nepravdepodobné, že by tieto metabolity prispievali k farmakologickej aktivite lasofoxifenu. Dva primárne mechanizmy eliminácie lasofoxifenu zo systémového obehu sú oxidácia viacnásobným cytochrómom P450s vrátane CYPs 2D6 a 3A4/5 a konjugácia lasofoxifenu. Domnelá perorálna klírens (CL_F) lasofoxifenu u postmenopauzálnych žien je približne 6,6 l/hod.

Vylučovanie

Lasofoxifen má polčas približne 6 dní. Lasofoxifen a jeho metabolity sú primárne vylučované do stolice, s minimálnou zložkou vylučovania látok príbuzných aktívnej substancii do moča. Sledovaním ^{14}C -značeného lasofoxifenu v roztoku po perorálnom podaní ľuďom, bolo získaných približne 72 % rádioaktívnej dávky na 24. deň (približne 66 % v stolici a 6 % v moči). Menej ako 2 % podanej dávky bolo získaných z moča ako nezmenený lasofoxifen.

Linearita/nelinearita:

Lasofoxifen vykazuje lineárnu farmakokinetiku po jednorazovom podaní v širokom rozpätí dávky (do 100 mg) a po viacnásobnom podaní (do 20 mg jedenkrát denne). Rovnovážny stav farmakokinetiky lasofoxifenu koreluje s očakávanou farmakokinetikou, aká sa pozorovala po jednotlivej dávke.

V rovnovážnom stave je polčas lasofoxifenu u postmenopauzálnych žien približne 6 dní, čo vedie k malým fluktuáciám v koncentrácii počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu.

Deti:

Farmakokinetika lasofoxifenu nebola skúmaná v detskej populácii.

Starší pacienti:

Na základe výsledkov analýz populačnej farmakokinetiky, neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny vo farmakokinetike lasofoxifenu súvisiace s vekom v rozmedzí od 40 do 80 rokov. U pacientov staršieho veku nie je potrebná úprava dávky FABLYNu.

Rasová príslušnosť:

Vo výsledkoch analýz populačnej farmakokinetiky nebol rozpoznateľný žiadny rozdiel vo farmakokinetike lasofoxifenu v rôznych rasových skupinách. Táto analýza zahŕňala 2049 postmenopauzálnych žien, pozostávajúcich z 85,5 % belošíek, 8,6 % hispánok, 3,4 % aziatiek, a 1,9 % černošíek. Výsledky štúdie 1. fázy u japoniek a belošíek sa zhodovali s analýzou populačnej farmakokinetiky a nepreukázal rozpoznateľný rozdiel vo farmakokinetike lasofoxifenu v týchto dvoch populáciách.

Pohlavie:

Vzhľadom na to, že FABLYN je indikovaný výhradne na použitie u postmenopauzálnych žien, nebol stanovovaný farmakokinetický účinok lasofoxifenu vzhľadom na pohlavie.

Pacienti s poškodením funkcie pečene:

Lasofoxifen bol sledovaný u zdravých pacientov a u pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene v jednorazovej dávke 0,25 mg. Plazmatická expozícia lasofoxifenom bola približne rovnaká u zdravých jedincov a u pacientov s ľahkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh triedy A) a v porovnaní so zdravými jedincami bola mierne zvýšená (38 %) u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh triedy B). Tieto rozdiely nie sú hodnotené ako klinicky významné. U pacientov s ľahkou, alebo stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou nie je potrebné upraviť dávku FABLYNu. Pacienti s ťažkou hepatálnou insuficienciou sa nesledovali (pozri časť 4.4).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek:

Vzhľadom na to, že menej ako 2% lasofoxifenu sa vylučuje močom ako nezmenené liečivo, u pacientov s renálnou insuficienciou sa nevykonala štúdia. Na základe výsledkov analýz populačnej farmakokinetiky, neboli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike lasofoxifenu medzi postmenopauzálnymi ženami s odhadovaným klírens kreatinínu tak nízkom ako 32 ml/min a tými s normálnym klírens kreatinínu. Nie je potrebné upraviť dávku FABLYNu u pacientov s ľahkou, alebo stredne ťažkou obličkovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lasofoxifen nebol genotoxický v žiadnom z množstva použitých testov. V po sebe nasledujúcich dvojročných štúdiách karcinogenicity uskutočnených na potkanoch (≥ 1 mg/kg/deň; 7-násobok systémovej expozície ako po ľudskej dávke v množstve 0,5 mg/deň na základe plazmatických AUC) a na myšiach (≥ 2 mg/kg/deň; systémovej expozície nižšia ako po ľudskej dávke v množstve 0,5 mg/deň na základe plazmatických AUC), typy pozorovaných nádorov boli podobné tým, ktoré sa zistili u ostatných SERM. Za najpravdepodobnejšiu príčinu vzniku všetkých pozorovaných typov nádorov sa považuje hormonálny mechanizmus, ktorý je špecifický pre hlodavcov.

Lasofoxifen nebol u potkanov do dávky 10 mg/kg (približne 53-násobok AUC u ľudí) alebo u králikov do dávky 3 mg/kg (pod hladinou systémovej expozície u ľudí) teratogénny. Zaznamenaný zvýšený

výskyt neperforovaného anusu, hypoplastického chvostu, opuchu a zakrivenia končatín u plodov tehotných potkanov pri dávke 100 mg/kg (približne 400-násobok AUC u ľudí) sa združovala so zvýšenou embryofetálnou letalitou a generalizovanou neschopnosťou dozrievania. V štúdiách fertility u potkanov s lasofoxifenom sa objavil slabý účinok na samčiu reprodukčnú schopnosť pri ≥ 10 mg/kg/deň (približne 42-násobok AUC u ľudí), čoho dokladom je zníženie kopulačného indexu, miest implantácie a počtu plodov. U samíc liečených dávkou $\geq 0,01$ mg/kg/deň (pod hladinou systémovej expozície u ľudí) sa pozorovala znížená fertilita a častejší výskyt pred a postimplantačných potratov, ktorý viedol k zníženej veľkosti pri vrhu a predĺženej gestácii. Počas prenatalnej a postnatalnej štúdie u potkanov pri $\geq 0,01$ mg/kg/deň lasofoxifen oddialoval alebo narúšal pôrod, zvyšoval mortalitu novonarodených myšiek pri pôrode, menil vývojové štádiá a nižoval rast. Celkovo, účinky na reprodukciu a vývoj pozorované u zvierat sú zhodné pre SERM triedu zlúčenín.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

bezvodná laktóza

mikrokryštalická celulóza

sodná soľ kroskarmelózy

koloidný oxid kremičitý bezvodý

magnéziumstearát

Obal tablety

farbivo Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

hypromelóza

monohydrát laktózy

oxid titaničitý (E171)

triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

FABLYN filmom obalené tablety sú balené v PVC blistroch s hliníkovou fóliou na zadnej strane alebo HDPE fľašiach lemovaných polyetylén/alumíniovou fóliou s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou.

Blistre obsahujú 7, 28 alebo 30 tabliet a fľaše obsahujú 90 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

24. február 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Neaplikovateľné.

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Nemecko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí pred uvedením lieku na trh zabezpečiť, aby všetci lekári, ktorí budú predpisovať liek FABLYN alebo objednávať gynekologické ultrazvukové vyšetrenie pre pacientky liečené liekom FABLYN, mali poskytnutý prístup k vzdelávaciemu programu na minimalizáciu rizika.

Program by mal existovať v elektronickej i tlačenej forme, s identickým obsahom.

Materiály programu by mali byť poskytnuté nasledujúcimi spôsobmi:

- internetom
- na CD
- v papierovej forme

Program by mal obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Liek FABLYN zvyšuje riziko venózneho tromboembolickej príhody (VTE).
- Návrhy odporúčané a uvedené v texte SPC na zníženie rizika venózneho tromboembolickej príhody, vrátane kontraindikácie lieku FABLYN pre pacientky s aktívnou alebo prekonanou VTE.
- FABLYN spôsobuje morfológické zmeny, zvlášť cystickú atrofiu endometria. To má za následok zvýšenie priemernej hrúbky endometria.
- Podľa klinických skúšok sú morfológické zmeny spôsobené FABLYN benígne a nevyžadujú ďalšie vyšetrenia, ak sa neobjaví vaginálne krvácanie.
- Odkazy na oficiálne medzinárodné smernice pre liečbu ochorenia maternice.
- Nutnosť ukončenia liečby liekom FABLYN a lekárske prehliadky pri neobjasnenom krvácaní z maternice.

Program má obsahovať úplné znenie textu SPC.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii tiež poskytne prístup k vzdelávaciemu programu aj pre patológov. Tento program musí byť zameraný na interpretáciu výsledkov endometriálnej biopsie u pacientok liečených FABLYNom. Musí byť v súlade s oficiálnymi medzinárodnými smernicami a podporený dôkazmi publikovanými v odbornej lekárskej tlači.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán manažmentu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne popísané v Pláne dohľadu nad liekmi, tak ako bolo odsúhlasené vo verzii 1.4 Plánu manažmentu rizika (RMP) uvedenom v Module 1.8.2 Žiadosti o registráciu lieku a v všetkých aktualizáciách RMP odsúhlasenými Výborom pre humánne lieky (CHMP).

Na základe Odporúčaní CHMP o systémoch riadenia rizík pre lieky na humánne použitie sa má aktualizovaný RMP predložiť súčasne s nasledujúcou periodicky aktualizovanou správou o bezpečnosti (PSUR).

Tiež sa má predložiť aktualizovaný RMP:

- Keď budú k dispozícii nové informácie, ktoré môžu mať vplyv na súčasné Špecifikácie bezpečnosti, Plán dohľadu nad liekmi alebo aktivity týkajúce sa minimalizovania rizika
- Do 60 dní od dosiahnutia dôležitého časového medzníka (týkajúceho sa dohľadu nad liekmi alebo minimalizovania rizika)
- Na žiadosť EMEA

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTROVÉ BALENIE (30 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov Filmom obalené tablety

lasofoxifen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje lasofoxifeniumtartarát, čo zodpovedá 500 mikrogramom lasofoxifenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DEŤI

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené balenie.

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

FABLYN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTROVÉ BALENIE (7 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov Filmom obalené tablety

lasofoxifen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje lasofoxifeniumtartarát, čo zodpovedá 500 mikrogramom lasofoxifenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĀDU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené balenie.

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

FABLYN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽKA NA FLAŠKOVÉ BALENIE (90 filmom obalených tablet)

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov Filmom obalené tablety

lasofoxifen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje lasofoxifeniumtartarát, čo zodpovedá 500 mikrogramom lasofoxifenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené balenie.

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIK VIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

FABLYN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTROVÉ BALENIE (28 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov Filmom obalené tablety

lasofoxifen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje lasofoxifeniumtartarát, čo zodpovedá 500 mikrogramom lasofoxifenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené balenie.

Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

FABLYN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK FLAŠKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA(CESTY) PODANIA

FABLYN 500 mikrogramov filmom obalené tablety

lasofoxifen

perorálne použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

90 filmom obalených tabliet

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER - 7 tabliet

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov filmom obalené tablety

lasofoxifen

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eberth

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER - 30 tabliet

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov filmom obalené tablety

lasofoxifen

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eberth

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER - 28 tabliet

1. NÁZOV LIEKU

FABLYN 500 mikrogramov filmom obalené tablety

lasofoxifen

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eberth

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

FABLYN 500 mikrogramov filmom obalené tablety lasofoxifen

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je FABLYN a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete FABLYN
3. Ako užívať FABLYN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať FABLYN
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE FABLYN A NA ČO SA POUŽÍVA

FABLYN sa používa na liečbu osteoporózy u žien po menopauze (postmenopauzálna osteoporóza), ktoré majú vyššiu pravdepodobnosť zlomenín kostí, najmä v oblasti chrbtice, bedier a zápästí. Patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM).

U žien s postmenopauzálnou osteoporózou, FABLYN znižuje riziko vzniku tak zlomenín chrbtice (zlomeniny stavcov) ako aj iných zlomenín (iné ako zlomeniny stavcov) s výnimkou zlomenín bedier.

2. SKÔR AKO UŽIJETE FABLYN

Neužívajte FABLYN

- keď ste alergický (precitlivový) na lasofoxifen alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek FABLYNu.
- keď máte alebo ste mali zvýšenú tvorbu krvných zrazenín, napríklad vo Vašich žilách, pľúcach alebo očiach (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia alebo trombóza retinálnych vén).
- keď krvácate z vagíny. Toto musí byť vyšetrené Vaším lekárom **skôr ako začnete liečbu**.
- keď ešte môžete otehotnieť.
- keď ste tehotná alebo dojčíte.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní FABLYN

- **Ak ste imobilná na určitú dobu**, ako napr. nástup do nemocnice, pripútanie na lôžko po operácii alebo chorobe, čo môže zvýšiť riziko krvných zrazenín (hlboká žilová trombóza,

plúcna embólia alebo trombóza retinálnych vén). **Váš lekár Vám môže odporučiť zastavenie liečby minimálne na 3 týždne predtým.** Liečba FABLYNom sa môže obnoviť hneď ako znovu nadobudnete Vašu pohyblivosť a po dohovore s Vaším lekárom.

- Ak užívate FABLYN, pri cestovaní na dlhšie vzdialenosti sa máte v pravidelných intervaloch prechádzať alebo cvičiť Vašimi nohami a stupajami. Dôvodom je skutočnosť, že dlhodobé nehybné sedenie môže brániť dostatočnej cirkulácii krvi a môže Vám zvyšovať riziko tvorby krvných zrazenín.

Je nepravdepodobné, aby FABLYN spôsoboval krvácanie z pošvy. Z toho dôvodu je akékoľvek krvácanie z pošvy počas užívania FABLYNu neočakávané. Váš lekár by toto mal vyšetriť.

Nasledujú dôvody, prečo tento liek pre Vás nemusí byť vhodný. **Pozhovárajte sa s Vaším lekárom skôr ako začnete užívať FABLYN:**

- keď máte alebo ste mali rakovinu prsníka
- keď ste spozorovali akékoľvek nevysvetliteľné abnormality prsníka
- keď máte vážne ochorenie pečene
- keď máte vážne ochorenie obličiek

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. FABLYN nemusí byť pre Vás vhodný, ak užívate substitučnú liečbu estrogénmi (ERT) alebo hormonálnu substitučnú liečbu (HRT).

Užívanie FABLYN s jedlom a nápojmi

FABLYN môžete užívať nezávisle od jedla a piatia.

Tehotenstvo a dojčenie

FABLYN je určený len pre ženy po menopauze a nesmú ho užívať ženy, ktoré ešte môžu otehotnieť.

Neužívajte FABLYN, ak ste tehotná alebo dojčíte, pretože sa môže vylučovať do materského mlieka.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevykonalí sa žiadne štúdie zamerané na vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

FABLYN nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách FABLYN

FABLYN obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte Vášho lekára skôr ako užijete tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ FABLYN

Vždy užívajte FABLYN presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zvyčajná dávka je jedna tableta denne.

Tabletu prehltnite celú. Tablety môžete užívať nezávisle od jedla.

Ak chcete, môžete ju zapíť pohárom vody alebo iným nápojom podľa výberu.

Váš lekár Vám takisto môže odporučiť užívať vápnik a vitamín D počas liečby liekom FABLYN, ak Váš denný príjem hodnotí ako nedostatočný.

Ak užijete viac FABLYN , ako máte

Ak užijete viac tabliet ako ste mali, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť FABLYN

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Užite nasledujúcu dávku a pokračujte ďalej ako predtým.

Ak prestanete užívať FABLYN

Informujte Vášho lekára skôr než prestanete užívať FABLYN.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa Vášho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj FABLYN môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov pozorovaná v klinických sledovaniach bola mierneho charakteru.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť v určitých frekvenciách, ktoré sú definované nasledovne:

- Veľmi časté vedľajšie účinky: postihuje viac ako 1 užívateľa z 10
- Časté vedľajšie účinky: postihuje od 1 do 10 užívateľov zo 100
- Menej časté vedľajšie účinky: postihuje od 1 do 10 užívateľov zo 1000
- Zriedkavé vedľajšie účinky: postihuje od 1 do 10 užívateľov z 10 000
- Veľm zriedkavé: postihuje menej ako 1 užívateľa z 10 000
- Neznáme: frekvencia nemôže byť stanovená z dostupných údajov

Veľmi časté vedľajšie účinky:

- Svalové kŕče

Časté vedľajšie účinky:

- Návaly tepla
- Zápcha
- Tlak v podbrušku
- Výtok z pošvy
- Zvýšené potenie

Menej časté vedľajšie účinky:

- Infekcia močových ciest, pálenie pri močení, naliehavý pocit na močenie, inkontinencia moču
- Bolesť alebo tlak v bruchu, bolesti chrbta, krku, kĺbov alebo hrudníka
- Únava, neobvyklé alebo zvýšené krvácanie najčastejšie z nosa
- Cukrovka (typické prejavy sú nadmerný smäd, časté močenie)
- Pocit pálenia, závratu, zmeravenia, zhoršenie pamäte, zhoršenie alebo čiastočná strata pohyblivosti končatiny, bolesť hlavy, syndróm nepokojných nôh (nutkavá túžba hýbať nohami pre zastavenie nepohodlného alebo zvláštneho pocitu)

- Neobvyklý alebo nepravidelný srdcový tep, zrýchlená srdcová frekvencia
- Opuch rúk, horných končatín, nôh alebo dolných končatín, bolesť končatiny
- Kašeľ, sťažené dýchanie, upchatý nos, výtok z nosa
- Suché ústa, flatulencia (zvýšené množstvo vzduchu alebo plynov v žalúdku alebo čreve), bolesť žalúdka
- Suché oko, vypadávanie vlasov, kožná vyrážka, nočné potenie, svrbenie, pocit horúčavy, prírastok hmotnosti
- Napätie v prsníkoch, bolesť prsníkov, krvácanie z pošvy, svrbenie genitálií

Zriedkavé vedľajšie účinky:

- Infekcia ucha, oka, dýchacích ciest alebo kože, hnačka, krv v stolici
- Zmena chuti do jedla
- Nezvyčajné sny, kolísanie nálady
- Závrat, zmena chute, záchvaty, migréna, slabosť horných alebo dolných končatín, ischias (pocit bolesti v dolnej časti chrbta, zadku, a/alebo rôznych častiach dolnej končatiny a nohy; typicky lokalizovaná na jednej strane tela)
- Zhoršené videnie, bolesť očí, svrbenie očí, opuchnuté viečka, začervenanie očí, bolesť uší
- Lézie na perách, zmena vyprázdňovania čriev, sťažené prehĺtanie, vred v ústach, pálenie srdca, bolesť úst, bolesť konečníka
- Žltáčka (zožltnutie kože a očí), zmeny krvných testov funkcie pečene
- Suchá koža, nezvyčajná štruktúra vlasov, porucha nechťov, kožná vyrážka, stmavnutie kože, zmenený tvar prstov, lézie na koži
- Bolestivé močenie, krv v moči
- Výtok z prsníkov, hrčka v prsníku, bolesť pošvy, krčová žila
- Oslabený tep na nohách, podliatiny

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ FABLYN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte FABLYN po dátume expirácie, ktorý je uvedený na Nepoužívajte FABLYN po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke „EXP“ {skratka používaná pre dátum expirácie}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci..

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky uchovávania.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo FABLYN obsahuje

- Liečivo je lasofoxifen. Každá filmom obalená tableta obsahuje lasofoxifeniumtartarát odpovedajúci 500 mikrogramom lasofoxifenu.
- Ďalšie zložky sú bezvodá laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý bezvodý, magnéziumstearát, oranžová žltá FCF, hlinitý lak (E110), hypromelóza, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171) a triacetín.

Ako vyzerá FABLYN a obsah balenia

Tablety FABLNU sú trojuholníkové, filmom obalené tablety broskyňovej farby, označené "Pfizer" na jednej strane a "OPR 05" na druhej.

.Tablety sú dostupné v blistroch obsahujúcich 7, 28 alebo 30 tabliet, a vo fľašiach obsahujúcich 90 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Nemecko.

Výrobca Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Nemecko.

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/YYYY}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie