

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje lasofoksifenijev tartrat, kar ustreza 500 mikrogramom lasofoksifena.

Pomožna snov: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 71,34 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Trikotne, filmsko obložene tablete breskove barve z vtisnjanim napisom "Pfizer" na eni strani in "OPR 05" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FABLYN je indicirano za zdravljenje osteoporoze pri ženskah v postmenopavzi z zvečanim tveganjem zloma kosti. Dokazali so, da zdravilo signifkantno zmanjša pogostnost vretenčnih zlomov in drugih zlomov kosti, ne pa zlomov kolka (glejte poglavje 5.1).

Ko se pri ženski v postmenopavzi odločamo med zdravilom FABLYN in drugimi zdravili, vključno z estrogeni, moramo upoštevati simptome menopavze, vpliv na maternično tkivo in tkivo dojk ter tveganja in koristi za srčnožilni sistem (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasle bolnice (ženske v postmenopavzi):

Priporočeni odmerek je ena 500 mikrogramska tableta na dan.

Tableto lahko bolnica vzame ob kateremkoli dnevnem času ne glede na uživanje hrane in pijače.

Če je dnevni vnos kalcija in/ali vitamina D nezadosten, ju bo treba dodajati prehrani. Ženske v postmenopavzi potrebujejo povprečno po 1.500 mg elementarnega kalcija na dan. Priporočeni vnos vitamina D je 400-800 i.e. na dan.

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let:

Ker se zdravilo FABLYN uporablja pri ženskah v postmenopavzi, ni indicirano pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zato študije varnosti in učinkovitosti niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Starejše ženske (65 let in starejše):

Pri starejših bolnicah prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Insuficienca jeter:

Pri bolnicah z blago do zmerno insuficienco jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Varnosti in učinkovitosti lasofoksifena niso ovrednotili pri bolnicah z insuficienco jeter, ki so imele vrednost zgornje normalne meje (ULN) večjo od 1,5; zato je treba zdravilo FABLYN pri teh bolnicah uporabljati previdno.

Insuficienca ledvic:

Pri bolnicah z blago ali zmerno insuficienco ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Varnosti in učinkovitosti lasofoksifena niso ovrednotili pri bolnicah s hudo insuficienco ledvic, zato je treba pri teh bolnicah zdravilo FABLYN uporabljati previdno.

Zaradi kronične narave bolezenskega procesa je zdravilo FABLYN namenjeno za dolgotrajno uporabo (glejte poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Aktivna venska trombembolična bolezen ali venski trombembolični dogodki v anamnezi, vključno z globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in trombozo mrežnične vene.

Nepojasnjena krvavitev iz maternice.

Nosečnost in dojenje: Zdravilo FABLYN se uporablja samo pri ženskah v postmenopavzi. Ženske v rodni dobi, nosečnice in doječe matere ga ne smejo jemati (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V kliničnih preskušanjih je bila pri ženskah, zdravljenih z zdravilom FABLYN, zvečana nevarnost venskih trombemboličnih dogodkov (globoka venska tromboza in pljučna embolija), v primerjavi s tistimi, ki so jemale placebo. Lahko se pojavijo tudi drugi venski trombembolični dogodki. Pri zdravilu FABLYN so v primerjavi s placebom pogosteje poročali tudi o površinskem tromboflebitisu, ki je manj resen dogodek. Razmerje med tveganjem in koristjo moramo pretehtati pri bolnicah, ki jih ogrožajo venski trombembolični dogodki ne glede na etiologijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Ker imobilizacija zveča nevarnost venskih trombemboličnih dogodkov ne glede na zdravljenje, je treba zdravilo FABLYN ukiniti najpozneje 3 tedne pred dolgotrajno imobilizacijo in med njo (npr. okrevanje po operaciji, dolgotrajno ležanje v postelji), zdravljenje z zdravilom FABLYN pa smemo znova uvesti šele, ko je bolnica že povsem pokretna. Poleg tega moramo ženskam, ki jemljejo zdravilo FABLYN, svetovati, naj se med dolgotrajnimi potovanji v rednih presledkih nekoliko sprehodijo.

Vsako nepojasnjeno krvavitev iz nožnice je treba ustrezno klinično raziskati. Skupine bolnic, zdravljenih z zdravilom FABLYN, in tiste, ki so jemale placebo, so imele podobno pogostnost endometrijske hiperplazije in endometrijskega raka (glejte poglavje 5.1).

Lasofoksifen je bil povezan z benignimi učinki na endometrij. Pri nekaterih osebah so ti vključevali tudi nekoliko zvečano pogostnost krvavitve iz nožnice, kot tudi cistično spremembo endometrija, vidno z ultrazvokom, in histološko benigno cistično atrofijo (različica atrofičnega endometrija). Cistične spremembe so prispevale k približno 1,5-milimetrskemu zvečanju povprečne debeline endometrija. Zaradi teh benignih učinkov je imelo diagnostične preiskave maternice več bolnic, zdravljenih z zdravilom FABLYN, v primerjavi z bolnicami, ki so v študiji PEARL jemale placebo (glejte poglavje 5.1). Vendar pa v klinični praksi te benigne spremembe, ne zahtevajo nadaljnjih diagnostičnih preiskav, če pri ženskah ni prisotna krvavitev iz nožnice (v skladu s smernicami za ženske v postmenopavzi). Tveganje pri diagnostični preiskavi maternice pri asimptomatskih ženskah ne odtehta možne koristi. Kadar patologi pregledujejo histologijo endometrija, morajo biti seznanjeni z

anamnezo jemanja lasofoksifena, da bi zagotovili pravilno diagnozo benigne cistične atrofije, kadar je ta prisotna.

Sočasne uporabe zdravila FABLYN in sistemskega estrogenskega ali hormonskega zdravljenja niso preučili, zato sočasna uporaba zdravila FABLYN s sistemskimi estrogeni ni priporočljiva.

Rabe zdravila FABLYN niso preučili pri ženskah z rakom dojke v anamnezi. Podatkov o sočasni uporabi lasofoksifena z zdravili, ki se uporabljajo pri zdravljenju zgodnjega ali napredovalega raka dojke, ni na voljo. Zato smemo zdravilo FABLYN uporabiti za zdravljenje osteoporoze šele potem, ko je zdravljenje raka dojke, vključno z dopolnilnim zdravljenjem, končano.

Vsako nepojasnjeno nenormalnost dojk, ki se pojavi med zdravljenjem z zdravilom FABLYN, moramo raziskati. Zdravilo FABLYN ne odpravi tveganja raka dojke (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo FABLYN lahko zveča pogostnost vročinskih oblivov in ne zmanjšuje pogostnosti vročinskih oblivov, povezanih s pomanjkanjem estrogenov. Pri nekaterih bolnicah brez simptomov se lahko po začetku zdravljenja pojavijo vročinski oblivi.

Omejeni klinični podatki kažejo, da je pri bolnicah s hipertrigliceridemijo ($> 5,6$ mmol/l) v anamnezi, povzročeno s peroralnim estrogenom, lasofoksifen povezan z občutnim zvišanjem serumskih trigliceridov. Pri bolnicah s takšno anamnezo je treba med zdravljenjem z lasofoksifenom nadzorovati nivo serumskih trigliceridov.

Lasofoksifen se močno veže na proteine in se pretežno presnavlja ter je verjetno vključen v enterohepatično cirkulacijo (glejte poglavje 5.2). Varnosti in učinkovitosti zdravila FABLYN niso ovrednotili pri bolnicah z okvarjenim delovanjem jeter (vrednost ULN $> 1,5$), zato je treba zdravilo FABLYN pri teh bolnicah uporabljati previdno.

Varnosti in učinkovitosti zdravila FABLYN niso ovrednotili pri bolnicah s hudo insuficienco ledvic; zato je treba pri teh bolnicah zdravilo FABLYN uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2 in 5.2).

Zdravilo FABLYN vsebuje laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi odsotnosti klinično pomembnih učinkov holestiramina (anionska izmenjevalna smola), flukonazola (inhibitor CYP2C9), ketokonazola (inhibitor CYP3A4/5) in paroksetina (inhibitor CYP2D6) na farmakokinetiko lasofoksifena ni verjetno, da bi druge smole za izmenjavo anionov in drugi inhibitorji izoform CYP povzročali klinično pomembne spremembe izpostavljenosti zdravilu FABLYN in zato prilagoditve odmerka niso potrebne.

Očistek lasofoksifena se lahko poveča pri bolnicah, kronično zdravljenih z induktorji CYP3A4 in UGT encimov (npr. fenitoin, karbamazepin, barbiturati, šentjanževka), kar povzroči nižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja in posledično manjšo učinkovitost zdravila.

Ketokonazol – Močni inhibitor CYP3A4/5 ketokonazol je zvečal sistemsko izpostavljenost lasofoksifenu za 20 %, kar ne velja za klinično pomembno.

Paroksetin – Močni inhibitor CYP2D6 paroksetin je zvečal sistemsko izpostavljenost lasofoksifenu za 35 %, kar ne velja za klinično pomembno.

Inhibitorji protonske črpalke – Podatkov o vplivu sočasnega jemanja inhibitorjev protonske črpalke (PPI) z lasofoksifenom ni na voljo; zato je pri uporabi teh zdravil z lasofoksifenom potrebna previdnost.

V kliničnih študijah lasofoksifen ni spremenil presnove dekstrometorfana (substrat CYP2D6) in klorzoksazona (substrat CYP2E1) niti farmakokinetike varfarina (substrat CYP2C9), metilprednizolona (substrat CYP3A4) ali digoksina (substrat P-glikoproteina MDR1). Zato ni verjetno, da bi zdravilo FABLYN spreminjalo farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo preko izoform CYP ali se prenašajo preko P-glikoproteina MDR1.

Varfarin - Lasofoksifen ni vplival na farmakokinetiko R- in S-varfarina. Po enkratnem odmerku varfarina z lasofoksifenom je bila srednja vrednost mednarodnega normaliziranega kvocienta (INR) površine pod krivuljo (AUC) manjša za približno 8 %, največja vrednost INR po enkratnem odmerku varfarina z lasofoksifenom pa je bila približno 16 % manjša kot pri samem varfarinu. Ti spremembi ne veljata za klinično pomembni.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo FABLYN se sme uporabljati samo pri ženskah v postmenopavzi. Ženske v rodni dobi zdravila FABLYN ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3). O uporabi lasofoksifena pri nosečnicah ni na voljo zadostnih podatkov. Študije pri sesalcih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Zdravilo FABLYN se sme uporabljati samo pri ženskah v postmenopavzi. Doječe matere zdravila FABLYN ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se lasofoksifen izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se lasofoksifen izloča v mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Ni znano, da bi zdravilo FABLYN vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila FABLYN za zdravljenje osteoporoze so ocenjevali v veliki (8.556 bolnic), dvojno slepi, randomizirani multinacionalni študiji kostnih zlomov faze III, kontrolirani s placebom (študija PEARL). Zdravljenje žensk v postmenopavzi je trajalo 60 mesecev, 2.852 jih je bilo randomiziranih na zdravilo FABLYN, 2.852 pa na placebo.

Med to študijo je 12,9 % žensk, zdravljenih z zdravilom FABLYN, in 12,3 % žensk, ki so jemale placebo, prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov.

Venski tromboembolični dogodki (VTE-Venous Thromboembolic Event): Najresnejši neželen učinek, povezan z zdravilom FABLYN, je bil VTE (globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza mrežnicne vene). V 5 letih spremljanja bolnic se je VTE pojavila pri 37 ženskah, zdravljenih z zdravilom FABLYN (1,3 % ali 2,90 na 1.000 bolnikov-let ("patient-years")), v primerjavi z 18 ženskami, ki so jemale placebo (0,6 % ali 1,41 na 1.000 bolnikov-let), količnik tveganja (HR) pa je bil 2,06 (95 % interval zaupanja (CI): 1,17, 3,61).

Kot pri ostalih zdravilih iz skupine SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) so pri bolnicah v študiji PEARL, ki so bile zdravljene z lasofoksifenom, opazili rahlo zmanjšanje števila trombocitov (za približno 4%).

Pogosti neželeni učinki, za katere menijo, da so bili povezani z zdravljenjem z zdravilom FABLYN, so bili mišični spazmi, vročinski oblivi in izcedek iz nožnice. Mišični spazmi so se pojavili približno pri eni od 9 bolnic, ki so jemale zdravilo FABLYN. Vročinski obliv se je pojavil približno pri eni od

11 bolnic, ki so jemale zdravilo FABLYN, in sicer najpogosteje med prvimi 6 meseci zdravljenja. Izcedek iz nožnice se je pojavil približno pri eni od 26 bolnic, ki so jemale zdravilo FABLYN.

Varnost zdravila FABLYN za zdravljenje osteoporoze so ocenili tudi v preskušanju faze 2, kontroliranem s placebom, pri Japonkah, Korejkah in Tajvankah. Zdravljenje žensk v postmenopavzi je trajalo 12 mesecev, 124 jih je bilo izpostavljenih zdravilu FABLYN, 125 pa placebu. Zaradi neželenega učinka so zdravljenje prekinili pri 3,2 % žensk, zdravljenih z zdravilom FABLYN, in pri 8,0 % žensk, izpostavljenih placebu.

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ki so se pogosteje kot pri placebu pojavili v dveh kliničnih preskušanjih zdravljenja osteoporoze.

Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili v teh dveh študijah, je bila blaga in zaradi njih na splošno ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Opisani neželeni učinki so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)). Pri vsakem organskem sistemu v posamezni skupini pogostnosti neželenih učinkov niso navedene po padajoči resnosti ampak po abecednem redu.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih zdravljenja osteoporoze, kontroliranih s placebom, pri več ženskah, zdravljenih z zdravilom FABLYN, kot pri ženskah, ki so jemale placebo

Infekcije in parazitske bolezni	
<i>Občasni:</i>	infekcija sečil, kandidiaza nožnice, infekcije nožnice, vulvovaginitis
<i>Redki:</i>	infekcijski artritis, bronhitis, celulitis, cervicitis, divertikulitis, glivične infekcije, furunkel, genitalna kandidiaza, oftalmični herpes simplex, impetigo, labirintitis, pielonefritis, piometra
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
<i>Občasni:</i>	fibrom, maternični leiomiom
<i>Redki:</i>	benigne novotvorbe dojk, fibrom dojke, kronična limfocitna levkemija, novotvorbe endometrija, novotvorbe ženskih genitalij, hemangiom, maligna novotvorba jeter, leiomiom, melanocitni nevus, multipli mielom, novotvorbe, benigni paratiroidni tumor
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Občasni:</i>	anemija, makrocitoza, trombocitopenija
<i>Redki:</i>	megaloplastna anemija, hipokromazija
Bolezni imunskega sistema	
<i>Redki:</i>	sezonska alergija
Bolezni endokrinega sistema	
<i>Redki:</i>	hiperparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Občasni:</i>	diabetes mellitus
<i>Redki:</i>	anoreksija, zmanjšan tek, hipertrigliceridemija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, zvečan tek, tetanija, diabetes mellitus tipa 2
Psihiatrične motnje	
<i>Redki:</i>	nenormalne sanje, ciklotimna motnja
Bolezni živčevja	
<i>Občasni:</i>	pekoč občutek, možganski infarkt, glavobol, sindrom nemirnih nog
<i>Redki:</i>	amnezija, demenca Alzheimerjevega tipa, položajna omotica, disgevizija, epilepsija, vodenoglavost, hipogevzija, spominske motnje, migrena, migrena z avro, amiotrofična lateralna skleroza, kompresija živca, pareza, presinkopa, išias, vaskularni glavobol
Očesne bolezni	

<i>Občasni:</i>	suhe oči
<i>Redki:</i>	afakija, horioretinopatija, konjunktivalna krvavitev, konjunktivalna hiperemija, očesna krvavitev, očesni pruritus, edem očesne veke, suhi keratokonjunktivitis, makularna degeneracija, očesna hiperemija, neenaki zenici, odstop mrežnice, bolezen mrežničnih žil, retinopatija, zmanjšana ostrina vida, motnja vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Redki:</i>	bolečina v ušesu, bolezen notranjega ušesa, položajna vrtoglavica
Srčne bolezni	
<i>Občasni:</i>	palpitacije, tahikardija
<i>Redki:</i>	popušcanje srca, kardiomegalija, pljučno srce, sinusni zastoj, supraventrikularne ekstrasistole, insuficienca trikuspidalne zaklopke
Žilne bolezni	
<i>Pogosti:</i>	vročinski obliv
<i>Občasni:</i>	tromboza globokih ven, rdečica, flebitis, tromboflebitis, površinski tromboflebitis, venski zastoj
<i>Redki:</i>	aortna anevrizma, okluzivna bolezen arterij, bolezen kapilar, embolizem, hematoma, krvavitev, intermitentna klavdikacija, limfostaza, tromboza, stenoza žil, venska tromboza, venska tromboza v udih
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Občasni:</i>	kašelj, pljučna embolija, alergijski rinitis
<i>Redki:</i>	kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučni granulom, vazomotorični rinitis
Bolezni prebavil	
<i>Pogosti:</i>	zaprtje
<i>Občasni:</i>	bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, suha usta, flatulenca, gastritis, sindrom razdražljivega črevesa
<i>Redki:</i>	občutljivost trebuha, analna fisura, analni spazem, heilitis, heiloza, ulcerativni kolitis, razjeda dvanajstnika, duodenitis, disfagija, želodčni polipi, dimeljska kila, razjede ustne sluznice, ezofagitis, bolečina v ustih, rektalni polip, rektalni ulkus, želodčne težave
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Občasni:</i>	holelitiaza, jetrna steatoza
<i>Redki:</i>	kamen v žolčevodu, holecistitis, hepatitis, zlatenica, bolezen jeter
Bolezni kože in podkožja	
<i>Pogosti:</i>	hiperhidroza
<i>Občasni:</i>	plešavost, eritem, nočno potenje, pruritus
<i>Redki:</i>	angioedem, suha koža, nenormalna tekstura las, bolezen nohtov, onihoklazija, preobčutljivostna reakcija na svetlobo, generalizirani pruritus, makulopapularni izpuščaji, srbeč izpuščaji, rozacea, draženje kože, kožna lezija, hiperpigmentacija kože, edem kože, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Zelo pogosti:</i>	mišični krči
<i>Občasni:</i>	Boleč hrbet, bolečina v vratu, bolečina v udu
<i>Redki:</i>	artropatija, burzitis, akropahija (betičasti prsti), kocigodinija, kostohondritis, daktilitis, eksostoza, kontraktura uda, hemartroza, otrdelost sklepa, kontraktura mišice, trzanje mišice, neugodje v mišicah in kosteh, bolečina v čeljusti, periartritis, revmatoidni artritis, sindrom rotatorne manšete, tenosinovitis
Bolezni sečil	
<i>Občasni:</i>	nenadna močna želja po uriniranju, nikturija, polakisurija, obolenje uretre, urinska inkontinenca
<i>Redki:</i>	kalkulozni mehur, hiperkalcemija, hipertonični mehur, nefroskleroza, uretralna krvavitev, polip sečnika, bolezen sečil

Motnje reprodukcije in dojk	
<i>Pogosti:</i>	cistokela, bolezn endometrija, hipertrofija endometrija* (ultrazvočno ugotovljena zadebelitev endometrija), maternični polip, izcedek iz nožnice, bolezn nožnice
<i>Občasni:</i>	bolezn dojke, induracija dojke, bolečina v dojki, bolezn materničnega vratu, cervikalna displazija, cervikalni polip, kolpokela, endometrijska hiperplazija** (na podlagi poročanja raziskovalcev), izcedek iz spolovil, genitalna krvavitev, hidrometra, metroragija, postmenopavzna krvavitev, rektokela, erozija materničnega vratu, prolaps maternice, krvavitev iz nožnice, prolaps nožnice, vulvovaginalni pruritus
<i>Redki:</i>	adenomioza, cista materničnih adneksov, masa v materničnih adneksih, izcedek iz dojke, nabreklost dojk, fibroza dojk, zvečan ščetavček, cista jajcevoda, bolezn bradavice, bolečina v bradavici, perinealna laceracija, genitalni pruritus, skvamozna metaplazija materničnega vratu, krvavitev iz maternice, masa v maternici, vaginalna erozija, vnetje nožnice, bolečina v nožnici, kongestija vaginalne stene, vulvarne varice, bolezn vulve
Prirojene, dedne in genetske okvare	
<i>Redki:</i>	venska malformacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Pogosti:</i>	nepričakovan odziv na zdravljenje
<i>Občasni:</i>	bolečina v prsih, utrujenost, občutek vročine, periferni edemi
<i>Redki:</i>	nelagodje v prsih, občutek pijanosti, hipertermija, vnetje, masa, edem, polip
Preiskave	
<i>Pogosti:</i>	zvišana aspartat-aminotransferaza
<i>Občasni:</i>	zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana glukoza v krvi, nenormalen cervikalni bris, zvišane transaminaze, zvečana telesna masa
<i>Redki:</i>	zvišana 5-nukleotidaza, znižan albumin v krvi, nenormalen kreatinin v krvi, zvišani trigliceridi v krvi, prisotnost krvi v urinu, zmanjšana kostna gostota, nenormalna rentgenska slika pljuč in srca, nenormalen zobec T v elektrokardiogramu, zvišana gama-glutamilttransferaza, pozitiven površinski antigen hepatitisa B, znižan lipoprotein velike gostote, zvišan lipoprotein majhne gostote, oslavljen pulz na nogi, znižana koncentracija trombocitov, nenormalen ultrazvok dojke, nenormalen ultrazvok jajčnika
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
<i>Redki:</i>	ekskoriacija, genitalna poškodba, poškodbe udov, poškodbe kosti, poškodbe mehkih tkiv, zlom hrbtenice, zlom prsnega vretenca, zlom zoba

* Hipertrofija endometrija je izraz v slovarju MedDRA, ki predstavlja ultrazvočno ugotovitev spremenjene debeline endometrija.

**Primeri endometrijske hiperplazije so temeljili na poročanju raziskovalcev, ne na histopatoloških izidih, in zanje ni bila potrebna histološka potrditev.

4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej niso poročali o nobenem primeru zaužitja prevelikega odmerka zdravila FABLYN.

Lasofoksifen so dajali ženskam v postmenopavzi v enkratnih odmerkih do 100 mg (200-krat večjih od priporočenega enkratnega odmerka) in večkratnih odmerkih, velikih do 10 mg/dan (kar je 20-krat več od priporočenega odmerka) do enega leta dolgo brez resnih neželenih učinkov, povezanih z odmerkom.

Za zdravilo FABLYN ni specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerka je treba uvesti splošne podporne ukrepe na podlagi bolničnih znakov in simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektiven modulator estrogenskih receptorjev (SERM), oznaka ATC: {not yet assigned}

Znižanje koncentracije estrogenov po menopavzi ali ooforektomiji povzroči pospešeno izgubo kosti zaradi zvečanja premene kostnine, pri katerem je resorpcija kosti večja od njenega nastajanja. Zvečana premena povzroči pospešeno izgubo kosti, ker kompenzacijsko zvečano nastajanje kosti ne zadošča za nadomeščanje zvečane resorpcije kosti. Pri nekaterih ženskah te spremembe sčasoma povzročijo zmanjšanje kostne mase, osteoporozo in zvečano nevarnost zlomov, posebno hrbtenice, kolka in zapestja. Najpogostejša vrsta zlomov zaradi osteoporoze pri ženskah v postmenopavzi so vretenčni zlomi.

Lasofoksifen je SERM, ki biološko učinkuje večinoma prek vezave na estrogenske receptorje. Ta vezava nekatere estrogenske presnovne poti aktivira, druge pa blokira. Lasofoksifen povzroča tkivne in celično specifične učinke v tkivih, odzivnih na estrogen.

Klinični podatki kažejo, da ima zdravilo FABLYN estrogenu podobno agonistično delovanje na kost, pa tudi antagonistično delovanje na dojko. Delovanje zdravila FABLYN na kost se kaže kot znižanje koncentracije označevalcev premene kostnine v serumu in urinu, zvečanje mineralne gostote kosti (BMD-Bone Mineral Density) in zmanjšanje pogostnosti zlomov

Učinki na kosti:

Premena kostnine

V preskušanih zdravljenju osteoporoze je zdravljenje z zdravilom FABLYN povzročilo skladno, statistično signifikantno zaviranje resorpcije kosti in nastajanje kosti, kar se je zrcalilo v spremembah označevalcev premene kostnine v serumu in urinu (npr. C-telopeptida in označevalcev nastajanja kosti: osteokalcina, N-terminalnega propeptida prokolagena tipa 1 in za kost specifične alkalne fosfataze). Supresija označevalcev premene kostnine je postala očitna po 3 mesecih in je v podštudiji študije PEARL trajala celotno 36-mesečno obdobje opazovanja.

5-letni rezultati velikega multinacionalnega preskušanja zlomov (PEARL)

Učinke zdravila FABLYN na pogostnost zlomov (preglednica 2) so raziskovali 5 let; BMD in kostne bioznačevalce pri ženskah v postmenopavzi z osteoporozo so proučevali 3 leta v študiji PEARL. Populacijo študije je sestavljalo 8.556 žensk v postmenopavzi z osteoporozo, definirano z zmanjšano BMD (BMD hrbtenice ali kolka vsaj 2,5 standardne deviacije pod povprečno vrednostjo pri zdravih mladih ženskah (T-vrednost)). Pri ženskah, vključenih v to študijo, je bila mediana starost 67 let (razpon 59 do 80), mediani čas od menopavze pa 20 let. Vse ženske v tej študiji so jemale kalcij (1.000 mg/dan) in vitamin D (400-800 i.e./dan).

Preglednica 2: Pogostnost zlomov pri ženskah v postmenopavzi v obdobju 5 let

	FABLYN	Placebo	Relativno zmanjšanje tveganja (95% CI) v primerjavi s placebom
Novi rentgenski vretenčni zlomi Odstotni delež bolnic z novim zlomom	n=2.748 5,6%	n=2.744 9,3%	41% a (28%, 52%)
Novi rentgenski vretenčni zlomi pri bolnicah z izhodišnim zlomom ≥ 1 Odstotni delež bolnic z novim zlomom	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% b (21%, 57%)
Novi rentgenski vretenčni zlomi pri bolnicah brez prevladujočega zloma v izhodišču Odstotni delež bolnic z novim zlomom	n=1.970 4,4%	n=1.970 7,4%	41% c (23%, 55%)

Nevretenčni zlomi Odstotni delež bolnic z nevretenčnim zlomom	n=2.852 8,1%	n=2.852 10,4%	24% d (9%, 36%)
Vsi klinični zlomi Odstotni delež bolnic s kliničnim zlomom	n=2.852 9,3%	n=2.852 12,1%	25% e (12%, 36%)
Okrajšave: n= število bolnic; CI = intervali zaupanja ap < 0,0001; bp = 0,0004; cp = 0,0002; dp = 0,0020; e p = 0,0004			

-Rentgensko ugotovljeni vretenčni zlomi

Zdravilo FABLYN je signifikantno zmanjšalo pogostnost novih rentgensko ugotovljenih vretenčnih zlomov (poslabšanje že od prej obstoječih zlomov tu ni vključeno) z 9,3 % pri placebu na 5,6 % pri zdravilu FABLYN (relativno zmanjšanje tveganja = 41 %, $p < 0,0001$). To zmanjšanje so opazili v prvem letu in je trajalo vseh 5 let.

Pri ženskah s prevladujočim vretenčnim zlomom v izhodišču je zdravilo FABLYN signifikantno zmanjšalo pogostnost novih rentgenskih vretenčnih zlomov s 14,2 % pri placebu na 8,7 % pri zdravilu FABLYN (relativno zmanjšanje tveganja = 42 %, $p = 0,0004$). Pri ženskah brez prevladujočih vretenčnih zlomov v izhodišču se je pomembno zmanjšala pogostnost novih rentgenskih vretenčnih zlomov s 7,4 % pri placebu na 4,4 % pri zdravilu FABLYN (relativno zmanjšanje tveganja = 41 %, $p = 0,0002$).

V skupini, zdravljeni z zdravilom FABLYN, je dobilo v 5 letih zdravljenja po več rentgenskih vretenčnih zlomov signifikantno manj žensk kot v skupini s placebom ($p < 0,0001$).

Zmerni ali težki vretenčni zlomi (klasificirane po Genantovi lestvici) je dobilo signifikantno manj žensk od tistih, ki so jemale placebo (5,2 % žensk s placebom in 3,3 % žensk, zdravljenih z zdravilom FABLYN; $p = 0,0006$).

-Nevretenčni zlomi

Zdravilo FABLYN je signifikantno zmanjšalo pogostnost nevretenčnih zlomov z 10,4 % pri placebu na 8,1 % pri zdravilu FABLYN (relativno zmanjšanje tveganja = 24 %, $p = 0,0020$). To zmanjšanje so opazili prvem letu in je vztrajalo vseh 5 let. Zmanjšanje pogostnosti nevretenčnih zlomov so opazili tudi pri ženskah v postmenopavzi s hudo osteoporozo (opredeljeno kot T-vrednost BMD ledvene hrbtenice na začetku študije $\leq -2,5$ + prevladujoč zlom ali T-vrednost ≤ -3) ($p = 0,0183$).

-Vsi klinični zlomi

Zdravilo FABLYN je signifikantno zmanjšalo pogostnost vseh kliničnih zlomov z 12,1 % pri placebu na 9,3 % pri zdravilu FABLYN (relativno zmanjšanje tveganja = 25 %, $p = 0,0004$). To zmanjšanje so opazili v prvem letu in je vztrajalo vseh 5 let.

Mineralna gostota kosti

V 3-letni podštudiji študije PEARL (n=760) je zdravilo FABLYN po 3 letih signifikantno zvečalo BMD (v primerjavi s placebom) v ledveni hrbtenici (3,3 %), celotnem kolku (3,0 %), stegneničnem vratu (3,3 %), velikem trohantru (3,6 %), intertrohanternem predelu (2,6 %), Wardovem trikotniku (5,9 %) in podlaktu (1,8 %). Zdravilo FABLYN je v primerjavi s placebom po 3 letih tudi signifikantno zvečalo vsebnost kostnih mineralov v vsem telesu (BMC-Bone Mineral Content). V ledveni hrbtenici in celotnem kolku so opazili signifikanten porast BMD že po 3 mesecih.

Opravili so analizo oseb, ki so jih napotili k njihovemu zdravniku za oceno možnosti zdravljenja s kakšnim drugim zdravilom za osteoporozo, če so opazili kaj od naslednjega: a) ≥ 7 % izgubo BMD v ledveni hrbtenici (LS) ali ≥ 10 % izgubo BMD v stegneničnem vratu v 12. mesecu; b) ≥ 11 % izgubo BMD v LS ali ≥ 14 % izgubo BMD v stegneničnem vratu v 24. mesecu; c) ≥ 2 rentgenskemu

vretenčnemu zlomu, nastalim med študijo do 24. meseca. Te napotitve so bile signifikantno redkejše v skupini z zdravilom FABLYN (0,9 %) kot v skupini s placebom (3,3 %).

Rezultati enoletnega preskušanja pri Azijkah

Učinke zdravila FABLYN na BMD pri Japonkah, Korejkah in Tajvankah v postmenopavzi z osteoporozo so raziskali tudi v enoletnem randomiziranem dvojno slepem preskušanju zdravljenja osteoporoze, kontrolirani s placebom. Populacijo študije je sestavljalo 497 žensk z osteoporozo, definirano z majhno BMD vretenc (T-vrednost $\leq 2,5$). Mediana starost žensk v tej študiji je bila 63 let (razpon 44 do 79), mediani čas od menopavze pa 13 let. Vse ženske v tej študiji so jemale kalcij (600-1.200 mg/dan) in vitamin D (400-800 i.e./dan).

V tej študiji je zdravilo FABLYN signifikantno zvečalo BMD hrbtenice in kolka (kolka kot celote in vseh sestavnih delov kolka) za 2 do 4 %. Zmanjšali so se označevalci premene kostnine.

Histomorfometrija kosti

Kost, ki nastane med dveletno uporabo lasofoksifena, je normalne kakovosti. Za ocenjevanje kakovosti kosti so odvzeli kostne biopsije 71 ženskam v postmenopavzi, ki so bile vključene v preskušanja BMD, po 2 letih zdravljenja. Znakov osteomalacije, fibroze kostnega mozga, celične toksičnosti, prepletene (retikularne) kostnine ali drugih nenormalnosti, ki bi vplivale na kakovost kosti po zdravljenju z lasofoksifenom, niso našli.

Učinki na endometriji:

V študiji PEARL so poročali o naslednjih rezultatih glede učinkov zdravila FABLYN na endometriji v obdobju petletne izpostavljenosti.

Med ženskami, zdravljenimi z zdravilom FABLYN, in tistimi, ki so jemale placebo, ni bilo razlik glede pogostnosti karcinoma endometrija in endometrijske hiperplazije.

Lasofoksifen je lahko pri nekaterih osebah povezan z benignimi učinki na endometriji: cistično spremembo endometrija, vidno z ultrazvokom, in histološko benigno cistično atrofijo (varianta atrofičnega endometrija), ki prispeva k približno 1,5-milimetrskemu povečanju povprečne debeline endometrija. V klinični praksi ti benigni izvidi, v skladu s smernicami za ženske v postmenopavzi, ne upravičujejo nadaljnjih diagnostičnih postopkov pri ženskah, ki nimajo krvavitve iz nožnice (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost cističnih sprememb endometrija in zadebelitve endometrija so v obdobju treh let enkrat na leto analizirali v podskupini študijske populacije (298 bolnic) s transvaginalno ultrazvočno preiskavo (TVU). Pogostnost cističnih sprememb v obdobju 3 let, je bila pri ženskah, ki so jemale placebo, 1,9-odstotna, pri ženskah zdravljenih z zdravilom FABLYN pa 20,4-odstotna. Vsi histološki izvidi so bili benigni. Pri ženskah, ki so prejemale placebo, se je v obdobju 3 let debelina endometrija zmanjšala povprečno za 0,7 mm od izhodiščne debeline, pri ženskah, zdravljenih z zdravilom FABLYN, pa se je za povprečno 1,4 mm zvečala. Zvečanje so opazili po 12 mesecih in nato do konca triletnega obdobja ni več naraščalo. V nekaterih primerih so opazili, da so te spremembe po zdravljenju same od sebe izginile.

Od vseh žensk, ki so na začetku študije imele maternico, so o histološko benignih endometrijskih polipih poročali pri 34 od 2.302 (1,5%) žensk, zdravljenih z zdravilom FABLYN, v primerjavi z 18 od 2.309 (0,8 %) žensk, ki so jemale placebo. V podskupini študijske populacije, kjer so proučevali endometrijsko histologijo (1.080 bolnic) s TVU po 3 letih, so poročali o histološko benignih endometrijskih polipih pri 20 od 366 (5,5 %) žensk, zdravljenih z zdravilom FABLYN, in 12 od 360 (3,3 %) žensk, ki so jemale placebo.

Skupna pogostnost vaginalnih krvavitev je bila majhna ($\leq 2,6$ % v vseh zdravljenih skupinah). O krvavitvah iz nožnice so poročali pri 74 (2,6 %) ženskah, zdravljenih z zdravilom FABLYN, in pri 37

(1,3 %) ženskah, ki so jemale placebo. Število oseb v preiskavi, ki so prekinile zdravljenje zaradi vaginalnih krvavitev, je bilo majhno [zdravilo FABLYN: 4 (0,1 %), placebo: 0].

Število histerektomij v skupini, zdravljeni z zdravilom FABLYN (27/2.302 bolnic, 1,2 %), in v skupini, ki je jemala placebo (24/2.309 bolnic, 1,0 %), je bilo podobno. Da bi ocenili vpliv zdravila FABLYN na postopke maternične diagnostike (npr. histerektomija, sonohisterogram z vbrizganjem fiziološke raztopine, endometrijska biopsija, polipektomija ali dilatacija in kiretaža), so analizirali ženske brez načrtovanega nadzora s TVU (4.055 bolnic). Tak diagnostičen postopek je imelo več bolnic, zdravljenih z zdravilom FABLYN (7,0 %), kot bolnic, ki so jemale placebo (2,7 %). Razlog, da so postopek maternične diagnostike opravili pri večjem številu bolnic zdravljenih z zdravilom FABLYN kot pa je narekoval protokol, so bile vaginalne krvavitve (kot je narekoval protokol) in asimptomatske endometrijske ugotovitve (npr. sum na maternične polipe, zadebelitev endometrija).

Učinki na dojke:

V 5 letih študije PEARL (ki je zajelo 8.556 bolnic) je zdravljenje z zdravilom FABLYN v primerjavi s placebo zmanjšalo tveganje invazivnega raka dojke za 85 % (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (CI 0,04, 0,50)), tveganje raka dojke ne glede na vrsto raka za 79 % (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (CI 0,08, 0,55)), tveganje invazivnega raka dojke, pozitivnega na estrogenske receptorje (ER), za 83 % (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (CI 0,05, 0,57)) in tveganje invazivnega raka dojke, pozitivnega na ER, za 81 % (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19 (CI 0,07, 0,56)). Zdravilo FABLYN ni vplivalo na tveganje ER negativnega ali invazivnega, ER negativnega raka dojke. Te ugotovitve podpirajo sklep, da lasofoksifen v tkivu dojke nima intrinzične estrogenske agonistične aktivnosti.

Učinki na presnovo lipidov in kardiovaskularno tveganje:

Vpliv zdravila FABLYN na profil lipidov so ovrednotili v 3-letni podštudiji študije PEARL; podštudija je zajela 1.014 žensk v postmenopavzi. V primerjavi s placebo je zdravilo FABLYN signifikantno znižalo celotni holesterol, LDL holesterol, z LDL povezani apolipoprotein B-100 in C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (mediane spremembe -10,4 %, -15,8 %, -11,8 % oziroma -12,5 %); pri HDL holesterolu in VLDL holesterolu signifikantnih sprememb v primerjavi s placebo niso našli. Statistično signifikantno zvišanje so ugotovili pri apolipoproteinu A-1, ki je povezan s HDL holesterolom, in serumskih trigliceridih (mediane spremembe glede na placebo 6,1 % oziroma 4,9 %).

Po 5 letih je bila v celotni populaciji študije (N=8.556) pogostnost pomembnih koronarnih dogodkov, vključno s koronarno smrtjo, miokardnim infarkt, ki se ni končal z bolnično smrtjo, novo ishemično boleznijo srca, hospitalizacijo zaradi nestabilne angine in postopki revaskularizacije, signifikantno manjše. Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom FABLYN, je bilo 0,51 dogodka/100 bolnikov-let, pri bolnicah, ki so dobivale placebo, pa 0,75 dogodka/100 bolnikov-let (HR 0,68; 95 % CI 0,50, 0,93, $p=0,016$). V isti študiji pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom FABLYN, po 5 letih ni poraslo tveganje za možgansko kap, vključno s hemoragično, ishemično, embolično kapjo, nedoločeno vrsto možganske kapi in tranzitornimi ishemičnimi atakami. V skupini s placebo je bilo 0,48 dogodka/100 bolnikov-let in 0,36 dogodka/100 bolnikov-let med bolnicami, zdravljenimi z zdravilom FABLYN (HR = 0,75; 95 % CI 0,51, 1,10 $p=0,140$).

Učinki na atrofijo vulve in vagine (VVA-vulvar and vaginal atrophy):

Učinkovitost zdravila FABLYN za zdravljenje VVA so raziskali v dveh 12-tedenskih študijah faze 3 pri ženskah v postmenopavzi z zmernimi ali težkimi znaki in simptomi VVA, ne glede na status osteoporoze (zajeli sta 889 bolnic). V obeh študijah je zdravilo FABLYN zmanjšalo stopnjo izraženosti najbolj motečega simptoma VVA bolnice ob začetku študije, znižanega nožničnega pH, zmanjšalo odstotni delež vaginalnih parabazalnih celic iz indeksa dozorevanja (MI-maturation index) in zvečalo odstotni delež vaginalnih površinskih celic iz MI. Podobne rezultate za vaginalni pH in MI so dosegli v študiji PEARL.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odstranjevanje lasofoksifena so ovrednotili v konvencionalnih kliničnofarmakoloških študijah pri 758 osebah. K populacijski farmakokinetični analizi so prispevali farmakokinetični podatki, pridobljeni pri okrog 2.000 ženskah v postmenopavzi, vključno z bolnicami v izbranih kliničnih preskušanjih osteoporoze.

Absorpcija:

Lasofoksifen se počasi absorbira iz prebavil, najvišje plazemske koncentracije so povprečno dosežene približno 6 ur po odmerku. Zaužitje zelo mastnega obroka ne spremeni peroralne biološke uporabnosti lasofoksifena. Zdravilo FABLYN se lahko jemlje ob poljubnem dnevnem času ne glede na uživanje hrane ali pijače.

Porazdelitev:

Navidezni volumen porazdelitve (V/F) lasofoksifena pri ženskah v postmenopavzi je približno 1.350 l.

Lasofoksifen se v velikem deležu veže na beljakovine v človeški plazmi (>99 %). Lasofoksifen se veže tako na albumin kot na α_1 -kisli glikoprotein; vendar pa ne vpliva na vezavo niti varfarina niti propranolola.

Presnova:

Biotransformacijo in odstranjevanje lasofoksifena iz telesa so določili po peroralnem dajanju lasofoksifena, označenega s ^{14}C . Lasofoksifen se pri ljudeh v veliki meri presnavlja. Ugotovili so pet presnovnih poti lasofoksifena: direktna glukuronidacija; direktna sulfatacija; hidroksilacija na fenilnem tetralinskem delu molekule (s poznejšo konjugirano presnovo kateholnih vmesnih produktov z metilacijo in glukuronidacijo); oksidacija na pirolidinskem obroču; in fenilna hidroksilacija. V plazmi so odkrili tri presnovke lasofoksifena: direktni glukuronidni konjugat, glukuronid hidroksiliranega presnovka in metilirani katehol.

Vezavna afiniteta poglavitnih presnovkov lasofoksifena v krvi za estrogenski receptor alfa in estrogenski receptor beta je bila vsaj 31-krat oziroma 18-krat manjši od vezavne afinitete lasofoksifena, kar kaže, da ni verjetno, da bi ta presnovka prispevala k farmakološki aktivnosti lasofoksifena. Oksidacija z več citokromi P450, med drugim CYPs 2D6 in 3A4/5, in konjugacija lasofoksifena sta dva primarna mehanizma odstranjevanja lasofoksifena iz systemskega krvnega obtoka. Navidezni peroralni očistek (CL/F) lasofoksifena pri ženskah v postmenopavzi je približno 6,6 l/h.

Izločanje:

Lasofoksifen ima razpolovni čas približno 6 dni. Lasofoksifen in njegovi presnovki se izločajo predvsem z blatom, manjši del z zdravilno učinkovino povezanih snovi pa se izloča z urinom. Po peroralnem dajanju lasofoksifena v raztopini, označenega s ^{14}C so v naslednjih 24 dneh prestregli približno 72 % radioaktivnega odmerka (približno 66 % v blatu in 6 % v urinu). V urinu so, v obliki nespremenjenega lasofoksifena, prestregli manj kot 2% danega odmera.

Linearnost/nelinearnost:

Po dajanju enkratnega odmerka (do 100 mg) in večkratnih odmerkov (do 20 mg enkrat na dan) kaže lasofoksifen linearno farmakokinetiko v širokem razponu odmerkov. Farmakokinetika lasofoksifena je v stanju dinamičnega ravnovesja skladna s pričakovanji na podlagi njegove farmakokinetike enkratnega odmerka.

V stanju dinamičnega ravnovesja znaša razpolovni čas lasofoksifena pri ženskah v postmenopavzi približno 6 dni, kar pri 24-urnem presledku med odmerki povzroča majhna nihanja koncentracij.

Otroci:

Farmakokinetike lasofoksifena v otroški populaciji niso preučili.

Starejše bolnice:

Med 40. in 80. letom starosti pri rezultatih populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lasofoksifena. Pri starejših bolnicah prilagajanje odmerka zdravila FABLYN ni potrebno.

Rasa:

Pri populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili vidne razlike farmakokinetike lasofoksifena pri različnih rasah. V to analizo je bilo vključenih 2.049 žensk v postmenopavzi, in sicer 85,5 % belk, 8,6 % Latinoameričank, 3,4 % Azijk in 1,9 % Afroameričank. Rezultati faze 1 študije na Japonkah in belkah so se skladali s populacijsko farmakokinetično analizo in niso kazali vidnih razlik farmakokinetike lasofoksifena pri teh dveh populacijah.

Spol:

Ker je uporaba zdravila FABLYN indicirana samo pri ženskah v postmenopavzi, vpliva spola na farmakokinetiko lasofoksifena niso proučevali.

Bolnice z okvarami jeter:

Lasofoksifen so v obliki enkratnega 0,25 miligrama odmerka proučevali pri zdravih osebah in osebah z blagimi ali zmernimi okvarami jeter. Izpostavljenost lasofoksifenu v plazmi je bila pri zdravih osebah približno enaka kot pri osebah z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici), pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) pa je bila v primerjavi z zdravimi osebami zmerno zvečana (38 %). Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri bolnicah z blago ali zmerno insuficienco jeter ni potrebno prilagajanje odmerkov zdravila FABLYN. Oseb s težko okvaro jeter niso proučevali (glejte poglavje 4.4).

Bolnice z okvarami ledvic:

Ker se v urinu pojavi manj kot 2 % lasofoksifena v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine, pri osebah z insuficienco ledvic niso opravili nobene študije. V populacijski farmakokinetični analizi ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lasofoksifena med ženskami v postmenopavzi z ocenjenim očistkom kreatinina do 32 ml/min in tistimi z normalnim očistkom kreatinina. Pri bolnicah z blago ali zmerno insuficienco ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka zdravila FABLYN (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lasofoksifen ni bil toksičen pri nobenem uporabljenem testu iz sklopa testov, ki so ga opravili. V dvehletnih študijah kancerogenosti, ki so jih opravili pri podganah (≥ 1 mg/kg/dan; 7-krat večja sistemska izpostavljenost kot po odmerku 0,5 mg/dan pri človeku na podlagi plazemske AUC) so opazili večjo pogostnost tubularnega adenoma in karcinoma ledvic pri samcih in granulocelularnih tumorjev pri samicah. V ustrezni dvehletni študiji pri miših (≥ 2 mg/kg/dan; manjša sistemska izpostavljenost kot po odmerku 0,5 mg/dan pri človeku na podlagi plazemske AUC) je bila povečana pogostnost adenomov in karcinomov skorje nadledvične žleze, tumorjev intersticijskih celic mod, benignih in malignih tumorjev jajčnikov in benignih endometrialnih žlezni polipov. Ti tumorji so verjetno posledica hormonskih mehanizmov, ki so značilni za glodalce, vendar pa njihovega pomena pri človeku trenutno ne poznamo. Na osnovi podatkov iz 5 in 3 letnih kliničnih študij pogostnost raka med bolnicami, ki so prejemale lasofoksifen ni bila večja kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo.

Lasofoksifen ni bil teratogen pri podganah do odmerka 10 mg/kg (AUC, približno 53-krat večja kot pri ljudeh) niti pri kuncih do odmerka 3 mg/kg (pod ravno sistemsko izpostavljenosti pri ljudeh). Pri

zarodkih brejih podgan, ki so prejele odmerke 100 mg/kg (AUC, približno 400-krat večja kot pri ljudeh) so opazili povečano pogostnost atrazije anusa, hipoplazije repa, edema in upogiba okončine, ki je bila povezana s povečano embrio-fetalno smrtnostjo in splošno nezmožnostjo razvoja. V študijah plodnosti, ki so jih z lasofoksifenom opravili na podganah, so se pri odmerku ≥ 10 mg/kg/dan (AUC, približno 42-krat večja od kot ljudeh) pojavili neznatni učinki na reprodukcijsko storilnost samcev, kar je pokazalo zmanjšanje kopulacijskega indeksa, implantacijskih mest in plodov; pri samicah, ki so prejemale zdravilo v odmerkih $\geq 0,01$ mg/kg/dan (pod ravno sistemsko izpostavljenosti pri ljudeh), pa so ugotovili zmanjšano plodnost in zvečanje predimplantacijskih in postimplantacijskih izgub, kar je povzročilo manjše zarode in dolgotrajnejšo brejost. V prenatalni in postnatalni študiji na podganah je lasofoksifen v odmerkih $\geq 0,01$ mg/kg/dan odložil in/ali zaustavil skotitev, zvečal smrtnost mladičev ob skotitvi, spremenil doseganje razvojnih mejnikov in zmanjšal rast. Na splošno se reprodukcijski in razvojni učinki, ki so jih ugotovili pri živalih, ujemajo s skupino spojin SERM.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodna laktoza

mikrokristalna celuloza

premrežen natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete:

oranžno FCF (E110)

hipromeloza

laktoza monohidrat

titanov dioksid (E171)

triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete FABLYN so na voljo v polivinilkloridnih (PVC) pretisnih omotih z aluminijasto prekrivno folijo ali v plastenkah iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilenskimi za otroke varnimi zaporkami, prevlečenimi s folijo iz polietilena in aluminija.

Pretisni omoti s 7, 28 ali 30 tabletami in plastenke z 90 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALIŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

24. februar 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>.

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN
IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Navedba smiselno ni potrebna

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Nemčija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se zavezuje, da bo pred prihodom zdravila na trg zagotovil ustrezen dostop do izobraževalnega programa za zmanjševanje tveganja vsem zdravstvenim delavcem, ki so pristojni za predpisovanje zdravila FABLYN ali za napotitev bolnic zdravljenih z zdravilom FABLYN na ginekološko ultrazvočno preiskavo.

Izobraževalni program bo na voljo tako v elektronski kot v tiskani obliki, pri čemer bo vsebina obeh enaka.

Izobraževalni programi bodo dostopni:

- na medmrežju
- na zgoščenki (CD-ROM)
- v papirni obliki

Izobraževalni program mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Zdravilo FABLYN poveča tveganje za pojav venskih trombemboličnih dogodkov (VTE-venous thromboembolism).
- Priporočeni pristopi zmanjšanja tveganja za pojava venskih trombemboličnih dogodkov temeljijo na SmPC, vključno s kontraindikacijo zdravila FABLYN pri bolnicah z aktivno vensko trombembolično boleznijo ali boleznijo v anamnezi.
- Zdravilo FABLYN povzroča morfološke spremembe, še posebno cistično atrofijo endometrija. Posledica je povečana povprečna debelina endometrija.
- Na osnovi kliničnih preskušanj so morfološke spremembe, ki jih povzroči zdravilo FABLYN, benigne in ne zahtevajo nadaljnjih preiskav, razen pri pojavu krvavitev iz nožnice.
- Navedba verodostojnih mednarodnih smernic, ki se nanašajo na spremljanje stanja maternice, kot reference.

- Potreba po prekinitvi zdravljenja z zdravilom FABLYN in raziskavi vzrokov za pojav nepojasnjene krvavitve iz maternice.

Program vključuje celotno besedilo SmPC.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil dostop do izobraževalnega programa tudi patologom. Ta program bo osredotočen predvsem na interpretacijo biopsije endometrija žensk, ki so se zdravile z zdravilom FABLYN. Program mora biti v skladu z verodostojnimi mednarodnimi smernicami in podprt z navedbami v strokovni medicinski periodiki.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt o obvladovanju tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo opravil dodatne farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, ki je bil sprejet v različici 1.4 načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predstavljenem v modulu 1.8.2. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP, s katerimi soglaša Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami CHMP za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen načrt za obvladovanje tveganja predložiti:

- kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prejme nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMA).

Zdravilo nima več dovajenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE (30 filmsko obloženih tablet)****1. IME ZDRAVILA**

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje lasofoksifenjev tartrat, ki ustreza 500 mikrogramom lasofoksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zalepljeno pakiranje.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

FABLYN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE (7 filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje lasofoksifenijev tartrat, ki ustreza 500 mikrogramom lasofoksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, CE SO POTREBNA

Zalepljeno pakiranje.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

FABLYN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO (90 filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Era filmsko obložena tableta vsebuje lasofoksifenjev tartrat, ki ustreza 500 mikrogramom lasofoksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zalepljeno pakiranje.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

FABLYN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE (28 filmsko obloženih tablet)****1. IME ZDRAVILA**

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje lasofoksifenjev tartrat, ki ustreza 500 mikrogramom lasofoksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zalepljeno pakiranje.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

FABLYN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za plastenko

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

90 filmsko obloženih tablet

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT - 7 tablet

1. IME ZDRAVILA

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eberth

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Pon

Tor

Sre

Čet

Čet

Sob

Ned

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT - 30 tablet

1. IME ZDRAVILA

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eberth

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT - 28 tablet

1. IME ZDRAVILA

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

lasofoksifen

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eberth

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Pon

Tor

Sre

Čet

Čet

Sob

Ned

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

FABLYN 500 mikrogramov filmsko obložene tablete lasofoksifen

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo FABLYN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FABLYN
3. Kako jemati zdravilo FABLYN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila FABLYN
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO FABLYN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo FABLYN se uporablja za zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi (postmenopavzalna osteoporoza), pri katerih bi lahko prišlo do zlomov kosti, posebno še v hrbtenici, kolkih in zapestjih. Pripada skupini zdravil, ki se imenujejo selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM).

Pri ženskah s postmenopavzalno osteoporozo zdravilo FABLYN zmanjša tveganje tako zlomov hrbtenice (zlomov vretenc) kot nehrbteničnih zlomov (nevretenčni zlomi), ne pa zlomov kolkov.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO FABLYN

Ne uporabljajte zdravila FABLYN

- če ste alergični (preobčutljivi) na lasofoksifen ali katerikoli sestavino zdravila FABLYN;
- če imate trenutno ali ste kdaj imeli krvne strdke, na primer v venah, pljučih ali očeh (globoko vensko trombozo, pljučno embolijo ali trombozo mrežnične vene);
- če imate ali ste imeli krvavitev iz nožnice. Pregledati vas mora vaš zdravnik, **še preden začnete zdravljenje;**
- če je še vedno možno, da bi zanosili;
- če ste noseči ali dojite.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila FABLYN

- **če ste nekaj časa nepokretni**, na primer, če morate oditi v bolnišnico ali morate ležati, med okrevanjem po operaciji ali bolezni, ker se v takem primeru lahko zveča nevarnost nastajanja

krvnih strdkov (globoka venska tromboza, pljučna embolija ali tromboza mrežnične vene). **Mogoče vam bo zdravnik priporočil, da vsaj 3 tedne prej prekinete zdravljenje.** Zdravljenje z zdravilom FABLYN se lahko začne, takoj ko se spet začnete gibati, prej pa se posvetujte s svojim zdravnikom;

- če jemljete zdravilo FABLYN, se morate med dolgimi potovanji občasno sprehoditi ali v rednih presledkih razgibati noge in stopala. To je potrebno zato, ker dolgotrajno sedenje v istem položaju lahko zmanjša prekrvavitev in lahko poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov;

Ni verjetno, da bi zdravilo FABLYN povzročilo krvavitev iz nožnice. Zato je vsaka krvavitev iz nožnice med zdravljenjem z zdravilom FABLYN nepričakovana. Tak dogodek bi moral raziskati vaš zdravnik.

Spodaj so navedeni razlogi, zakaj bi utegnilo biti to zdravilo za vas neprimerno. **Pogovorite se s svojim zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo FABLYN:**

- če imate ali ste kdaj prej imeli raka dojke;
- če opazite na dojkah kaj nenavadnega, kar si ne znate razložiti;
- če imate hudo bolezen jeter;
- če imate hudo bolezen ledvic.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Če jemljete zdravila za nadomeščanje estrogena (ERT) ali hormonsko nadomestno terapijo (HRT), zdravilo FABLYN morda primerno ni za vas.

Jemanje zdravila FABLYN skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo FABLYN lahko jemljete skupaj s hrano in pijačo, lahko pa tudi brez njiyu.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo FABLYN je namenjeno le ženskam v pomenopavzi, ne smejo ga jemati ženske, ki še lahko zanosijo.

Ne jemljite zdravila FABLYN, če ste noseči ali dojite, ker bi se zdravilo lahko izločalo v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Ni znano, da bi zdravilo FABLYN vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila FABLYN

Zdravilo FABLYN vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih vrst sladkorjev, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z njim.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO FABLYN

Pri jemanju zdravila FABLYN natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Običajen odmerek je ena tableta na dan.

Tableto pogoltnite celo. Lahko jo vzamete s hrano ali brez hrane

Če želite, jo lahko vzamete z vodo ali po želji z drugo pijačo.

Če bo zdravnik mnenja, da zaužijete dnevno premalo kalcija in vitamina D, vam bo mogoče svetoval, da med zdravljenjem z zdravilom FABLYN jemljite ustrezna prehranska dopolnila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila FABLYN , kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu.

Če ste pozabili vzeti zdravilo FABLYN

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Vzemite naslednjo tableto in nadaljujte z jemanjem kot običajno.

Če ste prenehali jemati zdravilo FABLYN

Preden prenehate jemati zdravilo FABLYN, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo FABLYN neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili med študijami, je bila blagih.

Neželeni učinki se pojavijo z določeno pogostostjo, ki je določena kot:

- Zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov
- Pogosti: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov
- Občasni: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov
- Redki: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov
- Zelo redki: pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov
- Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Zelo pogosti neželeni učinki:

- mišični krči

Pogosti neželeni učinki:

- vročinski obliv;
- zaprtje;
- pritisk v spodnjem delu trebuha;
- izcedek iz nožnice;
- čezmerno potenje.

Občasni neželeni učinki:

- okužba sečil, pekoč občutek pri odvajanju vode, nenadna močna želja po uriniranju, nezmožnost zadrževanja urina;
- bolečina ali pritisk v trebuhu, bolečina v križu, vratu, sklepih ali prsih;
- utrujenost, nenormalna ali čezmerna krvavitev, navadno iz nosu;
- sladkorna bolezen (tipični simptomi so čezmerna žeja, pogosto odvajanje vode);

- pekoč občutek, omotica, odrevenelost, spominske motnje, zmanjšana ali delno izgubljena gibljivost katerega od udov, glavobol, sindrom nemirnih nog (nepremagljiva želja, da bi migali z nogami in se s tem rešili nelagodnih ali čudnih občutkov);
- nenormalno ali nepravilno bitje srca, pospešen srčni utrip;
- otekanje dlani, zgornjih udov, stopal ali spodnjih udov, bolečine v udih;
- kašelj, oteženo dihanje, zamašen nos, nahod;
- suha usta, vetrovi (čezmerna količina zraka ali plinov v želodcu ali črevesu), bolečina v želodcu;
- suhe oči, izpadanje las, kožni izpuščaji, nočno potenje, srbenje, občutek vročine, porast telesne mase;
- nabreklost dojk, bolečina v dojkah, krvavitev iz nožnice, srbenje spolovil.

Redki neželeni učinki:

- okužbe ušes, oči, dihal ali kože, driska, kri v blatu;
- spremembe teka;
- nenormalne sanje, nihanje razpoloženja;
- vrtoglavost, spremenjen čut za okus, epileptični napadi, migrena, šibkost zgornjih ali spodnjih udov, išias (bolečina v križu, zadnjici in/ali raznih delih spodnjega uda in stopala; značilno na eni strani telesa);
- motnje vida, bolečine v očeh, srbenje oči, otekline očesne veke, rdečina oči, bolečina v ušesu;
- ranice na ustnici, spremenjena pogostnost odvajanja blata, oteženo požiranje, razjede ustne sluznice, zgaga, bolečina v ustih, boleč zadnjik;
- zlatenica (porumenelost kože in oči), spremembe krvnih testov delovanja jeter;
- suha koža, neobičajnost las na otip, bolezen nohtov, kožni izpuščaji, potemnitev kože, spremenjena oblika prstov, ranice na koži;
- bolečine pri odvajanju vode, kri v urinu
- izcedek iz dojk, zatrdlina v dojki, bolečina v nožnici, krčnice;
- oslavljen utrip v stopalih, modrice.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA FABLYN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila FABLYN ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali na nalepki plastenke in na škatli poleg oznake "Uporabno do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca..

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo FABLYN

- Zdravilna učinkovina je lasofoksifen. Ena filmsko obložena tableta vsebuje lasofoksifenjev tartrat, kar ustreza 500 mikrogramov lasofoksifena.
- Pomožne snovi so brezvodna laktoza, mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid; magnezijev stearat, oranžno FCF (E110), hipromeloza, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171) in triacetin.

Izgled zdravila FABLYN in vsebina pakiranja

Tablete FABLYN so trikotne filmsko obložene tablete breskove barve z vtisnjenim napisom "Pfizer" na eni strani in "OPR 05" na drugi strani.

Tablete so na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 7, 28 ali 30 tablet, in v plastenkah, ki vsebujejo 90 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Nemčija.

Izdelovalec je Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Nemčija.

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet