

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram Filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder lasofoxifentartrat, svarende til 500 µg lasofoxifen.

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukken tablet indeholder 71,34 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Trekantede, ferskenfarvede filmovertrukne tabletter præget med "Pfizer" på den ene side og "OPR 05" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fablyn er indiceret til behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder med øget risiko for frakturer. Der er påvist en signifikant reduktion i forekomsten af vertebrale og non-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer (se pkt. 5.1).

Menopausale symptomer, virkninger på uterusvæv og brystvæv samt kardiovaskulære fordele og ulemper bør tages i betragtning ved behandling af postmenopausale kvinder med Fablyn eller andre lægemidler, herunder østrogener (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne (postmenopausale kvinder):

Den anbefalede dosis er en tablet på 500 µg dagligt.

Tabletten kan tages på alle tidspunkter af dagen og uden hensyntagen til indtagelse af mad og drikke.

Der skal suppleres med calcium og/eller vitamin D, hvis det daglige indtag ikke er tilstrækkeligt. Postmenopausale kvinder behøver i gennemsnit 1500 mg calcium dagligt. Det anbefalede daglige indtag af vitamin D er 400-800 IU.

Børn og unge under 18 år:

Fablyn er ikke indiceret til børn og unge under 18 år, da lægemidlet kun anvendes til postmenopausale kvinder. Derfor er sikkerhed og effekt ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år (se pkt. 5.2).

Ældre kvinder (65 år eller derover):

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre kvindelige patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Sikkerhed og effekt af lasofoxifen er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens med leverfunktionstest >1,5 ULN. Derfor skal der udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

Nedsat nyrefunktion:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Sikkerhed og effekt af lasofoxifen er ikke undersøgt hos patienter med svær nyreinsufficiens. Derfor skal der udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

Fablyn er beregnet til langtidsbrug på grund af sygdommens kroniske natur (se pkt. 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Aktuelle eller tidligere venøse tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.

Uforklaret uterin blødning.

Graviditet og amning: Fablyn må kun anvendes til postmenopausale kvinder. Fablyn må ikke anvendes til kvinder i den fødedygtige alder, gravide eller ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I kliniske studier er der set en øget risiko for venøse tromboemboliske hændelser (dyb venetrombose og lungeemboli) hos Fablyn-behandlede kvinder sammenlignet med placebo. Der sås også andre venøse tromboemboliske hændelser. En mindre alvorlig hændelse, overfladisk tromboflebit, er også set hyppigere med Fablyn sammenlignet med placebo. Risk-benefit bør vurderes for patienter med risiko for venøse tromboemboliske hændelser af enhver ætiologi (se pkt. 4.3 og 4.8). Da immobilisering i sig selv øger risikoen for venøse tromboemboliske hændelser, bør Fablyn seponeres mindst 3 uger før og under langvarig immobilisering (f.eks. post-operativ hvile, forlænget sengeleje), og behandlingen bør først genoptages, når patienten er fuldt oppegående. Desuden bør kvinder i behandling med Fablyn vejledes om jævnlige bevægelser under længerevarende rejser.

Alle tilfælde af uforklaret vaginalblødning skal undersøges, hvis det er klinisk indiceret. Der var ingen forskel i hyppigheden af endometriehyperplasi og endometriecancer mellem Fablyn-behandlede og placebo-behandlede grupper (se pkt. 5.1).

Lasofoxifen har været forbundet med benigne endometrielle påvirkninger. Disse omfattede hos visse forsøgspersoner en mindre stigning i forekomsten af vaginalblødning såvel som cystiske endometrieforandringer, set ved ultralydsundersøgelser og histologisk påvist benign cystisk atrofi (en variant af atrofisk endometrium). Disse cystiske fund medførte en forøgelse af den gennemsnitlige endometrietykkelse på ca. 1,5 mm. Som følge af disse benigne påvirkninger fik flere Fablyn-behandlede end placebo-behandlede patienter foretaget en diagnostisk undersøgelse af uterus under PEARL-studiet (se pkt. 5.1). Ifølge klinisk praksis (og retningslinjer for postmenopausale kvinder), vil disse benigne fund dog ikke berettige til yderligere undersøgelser hos kvinder uden vaginalblødning, da risikoen ved en

diagnostisk undersøgelse af uterus overstiger fordelene. Patologen skal informeres om patientens brug af lasofoxifen ved vurdering af endometriehistology for at sikre en præcis diagnose af benign cystisk atrofi.

Samtidig brug af Fablyn og systemisk behandling med østrogener eller hormoner er ikke undersøgt. Fablyn bør derfor ikke anvendes sammen med systemisk østrogenbehandling.

Fablyn er ikke undersøgt hos kvinder med mammacancer i anamnesen. Der findes ingen oplysninger om samtidig brug af Fablyn og midler mod tidlig eller fremskreden mammacancer. Derfor bør Fablyn kun bruges til behandling af osteoporose, efter at behandlingen for mammacancer, herunder adjuverende behandling, er afsluttet.

Alle uforklarede mammaforandringer, opstået under Fablyn-behandling, bør undersøges. Fablyn eliminerer ikke risikoen for mammacancer (se pkt. 5.1).

Fablyn øger muligvis hyppigheden af hedeture og kan ikke mindske forekomsten af hedeture forbundet med østrogenmangel. Nogle asymptomatiske patienter kan muligvis opleve hedeture efter start af behandling.

Begrænsede kliniske data tyder på, at lasofoxifen kan være forbundet med en stigning i triglyceridniveauet i serum hos patienter med tidligere oral østrogeninduceret hypertriglyceridæmi (>5,6 mmol/l). Hos patienter med dette i anamnesen bør niveauet af triglycerider i serum monitoreres under behandlingen med lasofoxifen.

Lasofoxifen er i høj grad proteinbundet, elimineres hovedsageligt ved metabolisme og indgår sandsynligvis i den enterohepatiske cirkulation (se pkt. 5.2). Sikkerhed og effekt af Fablyn er ikke undersøgt hos patienter med leverfunktionstest >1,5 ULN. Derfor bør der udvises forsigtighed ved brug af Fablyn til disse patienter.

Sikkerhed og effekt af Fablyn er ikke undersøgt hos patienter med svær nyreinsufficiens. Derfor bør der udvises forsigtighed ved brug af Fablyn til disse patienter (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Fablyn indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Følgende stoffer har ingen klinisk relevant indvirkning på lasofoxifens farmakokinetik: cholestyramin (anionbytter-resin), fluconazol (CYP2C9-inhibitor), ketoconazol (CYP3A4/5-inhibitor) og paroxetin (CYP2D6-inhibitor). Derfor antages andre anionbytter-resiner og andre inhibitorer af disse CYP-isoformer ikke at forårsage klinisk relevante ændringer i Fablyn-eksponeringen, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Clearance af lasofoxifen kan være øget hos patienter i kronisk behandling med inducere af CYP3A4 og UGT-enzymet (f.eks. phenytoin, carbamazepin, barbiturater og perikum), hvilket vil resultere i lavere steady state-koncentrationer og potentielt nedsat effekt.

Ketoconazol – Den stærke CYP3A4/5-inhibitor ketoconazol øger den systemiske eksponering for lasofoxifen med 20 %, hvilket ikke vurderes at være klinisk relevant.

Paroxetin – Den stærke CYP2D6-inhibitor paroxetin øger den systemiske eksponering for lasofoxifen med 35 %, hvilket ikke vurderes at være klinisk relevant.

Protonpumpehæmmere – Der findes ikke oplysninger om samtidig brug af protonpumpehæmmere og lasofoxifen. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig brug af lasofoxifen og disse stoffer.

I kliniske studier ændrede lasofoxifen ikke metaboliseringen af dextromethorphan (CYP2D6-substrat) og chlorzoxazon (CYP2E1-substrat) eller farmakokinetikken af warfarin (CYP2C9-substrat), methylprednisolon (CYP3A4-substrat) eller digoxin (MDR1 P-glycoproteinsubstrat). Det er derfor usandsynligt, at Fablyn ændrer farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres via disse CYP-isoformer eller transporteres af MDR1 P-glycoprotein.

Warfarin - Lasofoxifen havde ingen virkning på farmakokinetikken af R- og S-warfarin. Gennemsnitlig international normalized ratio (INR)-AUC og maksimal værdi af INR efter en enkeltdosis warfarin, administreret sammen med lasofoxifen, var henholdsvis ca. 8 % og 16 % lavere end efter warfarin alene. Disse ændringer vurderes ikke at være klinisk relevante.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Fablyn må kun anvendes til postmenopausale kvinder. Fablyn må ikke anvendes til kvinder i den fødedygtige alder (se pkt. 4.3). Der findes ikke tilstrækkelige data vedrørende brugen af lasofoxifen til gravide. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Amning

Fablyn må kun anvendes til postmenopausale kvinder. Fablyn må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om lasofoxifen udskilles i modermælken. Dyreforsøg har vist udskillelse af lasofoxifen i mælk.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Fablyn har ingen kendt virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af Fablyn ved osteoporosebehandling blev vurderet i et stort (8556 patienter) dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret multinationalt fase 3-fraktur-studie (PEARL-studiet). Behandlingens varighed hos postmenopausale kvinder var 60 måneder. I alt 2852 personer blev randomiseret til Fablyn og 2852 til placebo.

Behandlingen blev seponeret som følge af bivirkninger hos 12,9 % af de Fablyn-behandlede kvinder og 12,3 % af de placebobehandlede kvinder.

Venøse Tromboemboliske hændelser (VTE): Den alvorligste bivirkning relateret til Fablyn var VTE (dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose). Gennem 5 års follow-up fik 37 Fablyn-behandlede kvinder (1,3 % eller 2,90 pr. 1000 patientår) VTE sammenlignet med 18 placebobehandlede kvinder (0,6 % eller 1,41 pr. 1000 patientår) og hazard ratio var 2,06 (95 % CI: 1,17; 3,61).

Som for andre selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM) er der set et let fald (ca. 4 %) i trombocytal hos lasofoxifenbehandlede patienter i PEARL-studiet.

Almindelige bivirkninger relateret til Fablyn var muskeltrækninger, hedeure og vaginalt udflåd. Muskelsitren sås hos 1 ud af 9 patienter. En ud af 11 patienter fik hedeure, som hyppigst blev set i de første 6 måneder af behandlingen. Vaginalt udflåd sås hos 1 ud af 26 patienter.

Fablyns sikkerhed ved osteoporosebehandling blev også vurderet i et fase-2 placebokontrolleret studie med japanske, koreanske og taiwanesiske kvinder. Behandlingsvarigheden hos postmenopausale kvinder var 12 måneder. I alt 124 kvinder fik Fablyn og 125 fik placebo. Behandlingen blev seponeret som følge af bivirkninger hos 3,2 % af de Fablyn-behandlede og 8,0 % af de placebo-behandlede kvinder.

Tabel 1 indeholder de bivirkninger, der blev set i de to osteoporose-studier med en højere hyppighed blandt Fablyn-behandlede personer end blandt placebo-behandlede personer.

De fleste bivirkninger, der blev set i studierne, var milde og krævede generelt ikke seponering af behandlingen.

Bivirkninger er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)). Indenfor hver organklasse og hyppighed er bivirkningerne ikke opstillet efter hvor alvorlige de er, men i alfabetisk rækkefølge.

Tabel 1: Bivirkninger set i placebokontrollerede osteoporose-studier med en højere hyppighed hos Fablyn-behandlede end hos placebo-behandlede kvinder

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Ikke almindelig:</i>	Vaginal candidiasis, vaginal infektion, vulvovaginitis, urinvejsinfektion,
<i>Sjældent:</i>	Bronkitis, cellulitis, cervicitis, diverticulit, furunculus, genital candidiasis, herpes simplex, impetigo, infektiøs artrit, labyrintit, ophthalmicus, pyelonefrit, pyometra, svampeinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
<i>Ikke almindelig:</i>	Fibrom, uterint leiomyom
<i>Sjældent:</i>	Benigt neoplasme i bryst, benign parathyroideatumor, fibrom i bryst, hepatisk neoplasme, hæmangiom, kronisk lymfatisk leukæmi, malignt leiomyom, melanocytisk nævus, multipelt myelom, neoplasme, neoplasme i endometrie, neoplasme i kvindelige reproduktionsorganer
Blod og lymfesystem	
<i>Ikke almindelig:</i>	Anæmi, makrocytose, trombocytopeni
<i>Sjældent:</i>	Hypokromasi, megaloblastær anæmi
Immunsystemet	
<i>Sjældent:</i>	Sæsonallergi
Det endokrine system	
<i>Sjældent:</i>	Hyperparatyroidisme
Metabolisme og ernæring	
<i>Ikke almindelig:</i>	Diabetes mellitus
<i>Sjældent:</i>	Anoreksi, hypertriglyceridæmi, hypoalbuminæmi, hypofosfatæmi, nedsat appetit, tetani, type 2 diabetes mellitus, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	
<i>Sjældent:</i>	Cyklotymi, drømmeforstyrrelser
Nervesystemet	

<i>Ikke almindelig:</i>	Brændende fornemmelse, cerebralt infarkt, hovedpine, uro i benene
<i>Sjælden:</i>	Alzheimers demens, amnesi, dysgeusi, epilepsi, hukommelsessvækkelse, hydrocephalus, hypogeusi, ischias, migræne, migræne med aura, motorneuronsygdom, nervekompression, parese, postural svimmelhed, præsynkope, vaskulær hovedpine
Øjne	
<i>Ikke almindelig:</i>	Tørre øjne
<i>Sjælden:</i>	Afaki, chorioretinopati, keratoconjunctivitis sicca, konjunktival blødning, konjunktival hyperæmi, maculadegeneration, nethindeløsning, okulær hyperæmi, retinopati, reduceret synsskarphed, synsforstyrrelse, uensartede pupiller, vaskulær sygdom i retina, øjenblødning, øjenkløe, øjenlågsødem
Øre og labyrint	
<i>Sjælden:</i>	Positionel vertigo, sygdom i det indre øre, ubehag i øret
Hjerte	
<i>Ikke almindelig:</i>	Palpitationer, takykardi
<i>Sjælden:</i>	Cor pulmonale, hjerteinsufficiens, kardiomegali, sinusarrest, supraventrikulære ekstrasystoler, trikuspidalklap-insufficiens
Vaskulære sygdomme	
<i>Almindelig:</i>	Hedeture
<i>Ikke almindelig:</i>	Dyb venetrombose, flebit, overfladisk tromboflebit, rødmen, tromboflebit, venestase
<i>Sjælden:</i>	Aortaaneurisme, arterieokklusion, blødning, claudicatio intermittens, emboli, hæmatom, kapillærsygdom, lymfestase, trombose, vaskulær stenose, venetrombose, venetrombose i ekstremitet
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Ikke almindelig:</i>	Allergisk rinit, hoste, lungeemboli,
<i>Sjælden:</i>	Kronisk obstruktiv lungesygdom, lungegranulom, vasomotorisk rinit
Mave-tarm-kanalen	
<i>Almindelig:</i>	Obstipation
<i>Ikke almindelig:</i>	Abdominalsmarter, flatulens, gastritis, irriteret tyktarm, nedre abdominalsmerter, mundtørhed, øvre abdominalsmerter
<i>Sjælden:</i>	Abdominalømhed, anal fissur, analspasme, colitis ulcerosa, duodenitis, dysfagi, ingvinalhernie, keilit, keilose, mavegener, mundsår, rektal polyp, rektalsår, smerter i mundhulen, ulcus duodeni, ventrikelpolyp, øsofagitis
Lever og galdeveje	
<i>Ikke almindelig:</i>	Galdesten, leversteatose
<i>Sjælden:</i>	Galdegangssten, gulsot, hepatitis, kolecystitis, leversygdom
Hud og subkutane væv	
<i>Almindelig:</i>	Hyperhidrose
<i>Ikke almindelig:</i>	Alopeci, erytem, nattesved, pruritus
<i>Sjælden:</i>	Abnorm hårstruktur, angioødem, fotosensitivitet, generaliseret pruritus, hudirritation, hudlæsion, hudødem, hyperpigmentering af huden, knækkede negle, kløende udslæt, maculopapuløst, neglesygdom, nældefeber, rosacea, tør hud, udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Meget almindelig</i>	Muskeltrækning
<i>Ikke almindelig:</i>	Nakkesmerter, rygsmerter, smerter i ekstremiteter
<i>Sjælden:</i>	Artropati, bursitis, coccygodyn, costochondritis, dactylitis, exostose, hæmartrose, kontraktur af ekstremitet, ledstivhed, muskelkontraktur, muskeltrækninger, muskuloskeletale gener, periartrit, reumatoid artrit, rotator cuff-syndrom, smerter i kæbe, tendosynovitis, trommestikfingre
Nyrer og urinveje	
<i>Ikke almindelig:</i>	Hyppig vandladning, imperiøs vandladningstrang, nykturi, uretral sygdom, urininkontinens
<i>Sjælden:</i>	Hyperkalciuri, hyperten blære, nefrosklerose, polyp i urinblæren, sten i blæren, uretralblødning, urinvejssygdom
Der reproduktive system og mammae	
<i>Almindelig</i>	Cystocele, endometriellidelse, endometriehypertrofi* (ultralydsbestemt endometrietykkelse), uteruspolyp, vaginalt udflåd, vaginal sygdom
<i>Ikke almindelig:</i>	Cervikal polyp, cervixsygdom, cervixdysplasi, endometriehyperplasi** (baseret på indrapportering fra investigator), erosion af cervix uteri, genitalt udflåd, genitalblødning, hydrometra, metroragi, mammasygdom, mammainduration, postmenopausal blødning, rectocele, smerter i mamma, uterusprolaps, vaginalblødning, vaginalprolaps, vaginalt hernie, vulvovaginal kløe
<i>Sjælden:</i>	Blodophobning i vaginalvæg, brystvortesygdom, cyste i adnexa uteri, cyste i tuba uterina, endometriosis interna, fibrose i bryst, flåd fra bryst, forstørrelse af mamma, forstørrelse af klitoris, genital kløe, laceration af perineum, pladeepitelmetaplasti i cervix uteri, smerter i brystvorte, udfyldning i adnexa uteri, uterin blødning, uterusudfyldning, vaginal erosion, vaginal inflammation, vaginalsmerte, varicer i vulva, vulvasygdom
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	
<i>Sjælden:</i>	Venøs misdannelse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Almindelig</i>	Uventet terapeutisk respons
<i>Ikke almindelig:</i>	Fornemmelse af varme, perifert ødem, thoraxsmerter, træthed
<i>Sjælden:</i>	Følelse af beruselse, hypertermi, inflammation, polyp, thorakalt ubehag, udfyldning, ødem
Undersøgelser	
<i>Almindelig</i>	Forhøjet aspartat-aminotransferase
<i>Ikke almindelig:</i>	Abnormt cervix-smear, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet blodsukker, forhøjede transaminaser, vægtøgning
<i>Sjælden:</i>	Abnorm EKG T-bølge, abnormt fund ved røntgen af thorax, abnorm serumkreatinin, abnorm ultralydsundersøgelse af bryst, abnorm ultralydsundersøgelse af ovarier blod i urinen, forhøjet 5'-nukleotidase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet low density lipoprotein, forhøjede serumtriglycerider, nedsat fodpuls, nedsat high density lipoprotein, nedsat knogletæthed, nedsat serumalbumin, nedsat trombocytal, positiv test for hepatitis B-overfladeantigen,
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
<i>Sjælden:</i>	Afskrabning, bløddelslesion, brysthvirvelfraktur, genital beskadigelse, rygsøjlefraktur, skade på ekstremiteter, skeletlesion, tandfraktur

* Endometriehypertrofi er en MedDRA-term, som betegner endometrietykkelse påvist ved ultralyd.

** Endometriehyperplasi-hændelser baseret på indrapporteringer fra investigatorer uden histopatologi og uden histologisk verifikation.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med Fablyn.

Lasofoxifen er administreret til postmenopausale kvinder i enkelt-doser så høje som 100 mg (200 gange den anbefalede enkelt-dosis) og i flere doser så høje som 10 mg dagligt (20 gange den anbefalede dosis) i op til et år uden alvorlige dosis-relaterede bivirkninger.

Der findes ingen specifik antidot til Fablyn. I tilfælde af overdosering skal der initieres generelt understøttende behandling afhængigt af patientens symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektiv østrogenreceptormodulator (SERM), ATC-kode: {not yet assigned}

Fald i østrogenniveau efter menopause eller ooforektomi fører til accelereret knogletab på grund af forøget knogleomsætning, hvor knogleresorption overstiger knogledannelse. Den øgede omsætning medfører accelereret knogletab, da den kompensatoriske øgning i knogledannelsen ikke er tilstrækkelig til at opveje den øgede knogleresorption. Hos nogle kvinder vil disse ændringer i sidste instans føre til nedsat knoglemasse, osteoporose og øget risiko for frakturer, særligt af rygsøjle, hofte og håndled. Rygsøjlefrakturer er den mest almindelige type fraktur som følge af osteoporose hos postmenopausale kvinder.

Lasofoxifen er en SERM, hvis biologiske virkninger overvejende medieres gennem binding til østrogenreceptorer. Denne binding resulterer i aktivering af nogle østrogen-pathways og blokering af andre. Lasofoxifen har vævs- og celledspecifikke virkninger i østrogen-responsivt væv.

Kliniske data indikerer, at Fablyn har en østrogenlignende virkning på knoglevæv såvel som antagonistiske virkninger på brystvæv. Fablyns virkning på knoglevæv viser sig ved reduktion af serum- og urinindholdet af knogleomsætningsmarkører, forøgelse af knoglemineraldensiteten (BMD) samt nedsat forekomst af frakturer.

Skeletale virkninger:

Knogleomsætning

I osteoporose-studierne resulterede Fablyn-behandling i en konstant, statistisk signifikant hæmning af knogleresorption og knogledannelse, afspejlet i ændringer i serum- og urinindholdet af knogleomsætningsmarkører (f.eks. C-telopeptid og knogledannelsesmarkører: osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptid og knoglespecifik alkalisk fosfatase). Hæmningen af knogleomsætningsmarkørerne kunne påvises efter 3 måneder og blev fastholdt gennem en observationsperiode på 36 måneder i et substudie under PEARL-studiet.

5-årsresultater fra stort, multinationalt frakturstudie (PEARL)

Fablyns virkning på forekomsten af frakturer (tabel 2) blev undersøgt gennem 5 år. BMD og knoglebiomarkører hos postmenopausale kvinder med osteoporose blev undersøgt gennem 3 år i PEARL-studiet. Studiepopulationen bestod af 8556 postmenopausale kvinder med osteoporose, defineret ved lav BMD (rygsøjle- eller hofte-BMD mindst 2,5 SD under den gennemsnitlige værdi for raske unge kvinder). Kvinderne i dette studie var i gennemsnit 67 år (interval 59 til 80) og i gennemsnit var der gået 20 år siden menopausen. Alle kvinder i studiet fik calcium (1000 mg dagligt) og vitamin D (400-800 IU dagligt).

Tabel 2: Forekomsten af frakturer hos postmenopausale kvinder gennem 5 år

	Fablyn	Placebo	Relativ risikoreduktion (95% CI) vs. placebo
Nye radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer Procentdel af patienter med nye frakturer	n=2748 5,6 %	n=2744 9,3%	41% ^a (28%; 52%)
Nye radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer hos patienter med ≥ 1 baseline-fraktur Procentdel af patienter med nye frakturer	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% ^b (21%; 57%)
Nye radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer hos patienter uden prævalent fraktur ved baseline Procentdel af patienter med nye frakturer	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% ^c (23%; 55%)
Non-vertebrale frakturer Procentdel af patienter med non-vertebrale frakturer	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% ^d (9%; 36%)
Alle kliniske frakturer Procentdel af patienter med kliniske frakturer	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% ^e (12%; 36%)
Forkortelser: n= antallet af patienter; CI = Konfidensinterval ^a p < 0,0001; ^b p = 0,0004; ^c p = 0,0002; ^d p = 0,0020; ^e p = 0,0004			

Radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer

Fablyn nedsatte signifikant forekomsten af nye radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer (undtagen forværring af tidligere frakturer) fra 9,3 % for placebo til 5,6 % for Fablyn (relativ reduktion af risiko = 41 %, p < 0,0001). Denne reduktion blev set i det første år og blev fastholdt gennem 5 år.

Hos kvinder med en prævalent rygsøjlefraktur ved baseline reducerede Fablyn signifikant forekomsten af nye radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer fra 14,2 % for placebo til 8,7 % for Fablyn (relativ reduktion af risiko = 42%, p = 0,0004). Hos kvinder uden prævalent rygsøjlefraktur ved baseline var forekomsten af nye radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer signifikant reduceret fra 7,4 % for placebo til 4,4% for Fablyn (relativ reduktion af risiko = 41 %, p = 0,0002).

I Fablyn gruppen fik signifikant færre kvinder multiple radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer sammenlignet med placebogruppen gennem 5 års behandling (p < 0,0001).

Signifikant færre Fablyn-behandlede kvinder fik moderate eller alvorlige rygsøjlefrakturer (bestemt ved Genant-skala) sammenlignet med placebobehandlede kvinder (5,2 % placebobehandlede kvinder versus 3,3 % Fablyn-behandlede kvinder; p = 0,0006).

-Non-vertebrale frakturer

Fablyn nedsatte signifikant forekomsten af non-vertebrale frakturer fra 10,4 % for placebo til 8,1 % for Fablyn (relativ reduktion af risiko = 24 %, p = 0,0020). Denne reduktion blev set gennem det første år og blev fastholdt gennem 5 år. Reduktionen i forekomsten af non-vertebrale frakturer blev også set hos

postmenopausale kvinder med svær osteoporose (defineret som baseline lænderygsøjle-BMD T-score $\leq -2,5$ + prævalent fraktur eller BMD T-score ≤ -3) ($p = 0,0183$).

-Alle kliniske frakturer

Fablyn nedsatte signifikant forekomsten af alle kliniske frakturer fra 12,1 % for placebo til 9,3 % for Fablyn (relativ reduktion af risiko = 25 %, $p = 0,0004$). Denne reduktion blev set gennem det første år og blev fastholdt gennem 5 år.

-Knoglemineraldensitet (BMD)

I et 3-års substudie under PEARL-studiet ($n=760$) forøgede Fablyn signifikant BMD (sammenlignet med placebo) i lænderygsøjle (3,3 %), total hofte (3,0 %), lårbenshals (3,3 %), trochanter major (3,6 %), intertrochantær-område (2,6 %), Wards trekant (5,9 %) og underarm (1,8 %) efter 3 år. Fablyn øgede også signifikant helkrops-knoglemineralindholdet (BMC) sammenlignet med placebo efter 3 år. Signifikante stigninger i BMD blev set så tidligt som efter 3 måneder for lænderygsøjle og total hofte.

Der blev foretaget en analyse af de patienter, der blev henvist til egen læge med henblik på eventuelt præparatskifte efter observation af et af følgende fund: a) ≥ 7 % BMD-tab i lænderygsøjle eller ≥ 10 % BMD-tab i lårbenshals efter 12 måneder; b) ≥ 11 % BMD-tab i lænderygsøjle eller ≥ 14 % BMD-tab i lårbenshals efter 24 måneder; c) ≥ 2 on-study radiografisk verificerede rygsøjlefrakturer efter 24 måneder. Der var signifikant færre af disse henvisninger i Fablyn-gruppen (0,9 %) end i placebogruppen (3,3 %).

Resultater fra 1-års-studie med asiatiske patienter

Fablyns virkning på BMD hos postmenopausale japanske, koreanske og taiwanesiske kvinder med osteoporose blev også undersøgt i et 1-års randomiseret, placebokontrolleret, dobbelblindt osteoporose-studie. Studiepopulationen bestod af 497 kvinder med osteoporose, defineret ved lav rygsøjle-BMD (T-score $\leq 2,5$). Kvinderne i dette studie var i gennemsnit 63 år (interval 44 til 79) og i gennemsnit var der gået 13 år siden menopausen. Alle kvinder i studiet fik calcium (600-1200 mg dagligt) og vitamin D (400-800 IU dagligt).

I dette studie øgede Fablyn signifikant rygsøjle- og hofte-BMD (total hofte og alle subkomponenter af hoften) med 2 til 4 %. Behandlingen nedsatte også knogleomsætningsmarkører.

Knoglehistomorfometri

Knoglevæv, der nydannes gennem to år under behandling med lasofoxifen, er af normal kvalitet. For at vurdere knoglekvaliteten, blev der efter 2 års behandling taget knoglebiopsier fra 71 postmenopausale kvinder. Der var ingen tegn på osteomalaci, knoglemarvsfibrose, cellulær toksicitet, woven bone eller andre abnormiteter, som kunne påvirke knoglekvaliteten efter lasofoxifen-behandling.

Virksomheder på endometriet:

Følgende information om Fablyns virkning på endometriet gennem 5 års eksponering kommer fra PEARL-studiet.

Der var ingen forskel i forekomsten af endometriecarcinom og endometriehyperplasi mellem Fablyn- og placebobehandlede kvinder.

Lasofoxifen kan være forbundet med benigne endometrielle virkninger: cystiske endometrieforandringer set ved ultralydsundersøgelser og histologisk påvist benign cystisk atrofi (en variant af atrofisk endometrium), der medfører en forøgelse af den gennemsnitlige endometrietykkelse på ca. 1,5 mm. Ifølge

klinisk praksis og retningslinjer for postmenopausale kvinder, vil disse benigne fund ikke berettige til yderligere undersøgelser hos kvinder uden vaginalblødning (se pkt. 4.4).

Forekomsten af cystiske endometrieforandringer og endometrietykkelse blev undersøgt hos en undergruppe af studiepopulationen (298 patienter) ved en årlig transvaginal ultralydsundersøgelse (TVU) gennem 3 år. Placebobehandlede kvinder havde en forekomst af cystiske forandringer på 1,9 % over 3 år, mens Fablyn-behandlede kvinder havde en forekomst på 20,4 %. Alle histologiske fund var benigne. Placebobehandlede kvinder havde et fald i den gennemsnitlige endometrietykkelse på 0,7 mm fra baseline over 3 år, mens Fablyn-behandlede kvinder havde en gennemsnitlig stigning på 1,4 mm. Denne stigning blev set efter 12 måneder, og steg ikke signifikant gennem de 3 år. I nogle tilfælde sås spontan remission af disse fund under behandlingen.

Hos kvinder med en uterus ved baseline blev der fundet histologisk benigne endometriepolypper hos 34 af 2302 (1,5 %) Fablyn-behandlede kvinder versus 18 af 2309 (0,8 %) placebobehandlede kvinder. I en undergruppe af studiepopulationen, designet til at undersøge endometriehistologi (1080 patienter) ved en TVU efter 3 år, blev der fundet histologisk benigne endometriepolypper hos 20 af 366 (5,5 %) Fablyn-behandlede kvinder og hos 12 af 360 (3,3 %) placebobehandlede kvinder.

Den totale forekomst af vaginalblødning var lav ($\leq 2,6$ % i alle behandlingsgrupper). Vaginalblødning blev set hos 74 (2,6 %) Fablyn-behandlede kvinder versus 37 (1,3 %) placebobehandlede kvinder. Antallet af patienter, der fik seponeret behandlingen på grund af vaginalblødning, var lavt [Fablyn: 4 (0,1 %), placebo: 0].

Antallet af hysterektomier i Fablyn-gruppen (27/2302 patienter, 1,2 %) og i placebogruppen (24/2309 patienter, 1,0 %) var ens. For at vurdere virkningen af Fablyn på diagnostiske uterine procedurer (dvs. hysteroskopi, sonohysterografi med saltvandsindsprøjtning, endometriebiopsi, polypektomi eller dilatation og curettage) blev der udført en undersøgelse af kvinder uden planlagt TVU-overvågning (4055 patienter). Flere Fablyn-behandlede patienter (7,0 %) end placebobehandlede patienter (2,7 %) fik foretaget en diagnostisk procedure. Der blev udført flere diagnostiske uterine procedurer på Fablyn-behandlede patienter som følge af vaginal blødning (som beskrevet i protokollen) og asymptomatiske endometriefund (f.eks. mistanke om uteruspolypper, endometrietykkelse).

Virksomheder på brystvæv:

Risikoen blev vurderet over 5 år i PEARL-studiet (med 8556 patienter). Sammenlignet med placebo nedsatte Fablyn-behandling risikoen for invasiv mammacancer med 85 % (placebo: 20 (0,7 %), Fablyn: 3 (0,1 %); HR 0,15 (CI 0,04; 0,50)), risikoen for alle typer af mammacancer med 79 % (placebo: 24 (0,9 %), Fablyn: 5 (0,2 %); HR 0,21 (CI 0,08; 0,55)), risikoen for østrogenreceptor-positiv invasiv mammacancer med 83 % (placebo: 18 (0,7 %), Fablyn: 3 (0,1 %); HR 0,17 (CI 0,05; 0,57)) og risikoen for østrogenreceptor-positiv mammacancer med 81 % (placebo: 21 (0,8 %), Fablyn: 4 (0,1 %); HR 0,19 (CI 0,07; 0,56)). Fablyn påvirker ikke risikoen for østrogenreceptor-negativ mammacancer eller østrogenreceptor-negativ invasiv mammacancer. Disse observationer støtter konklusionen, at lasofoxifen ikke har nogen egen østrogenagonistisk aktivitet i brystvæv.

Virksomheder på lipidmetabolisme og kardiovaskulær risiko:

Fablyns virkning på lipidprofilen blev undersøgt i et 3-års substudie under PEARL-studiet; substudiet involverede 1014 postmenopausale kvinder. I forhold til placebo nedsatte Fablyn signifikant totalcholesterol, LDL-cholesterol, LDL-associeret apolipoprotein B-100 og high-sensitivity C-reaktivt protein (gennemsnitlige ændringer henholdsvis -10,4 %, -15,8 %, -11,8 %, -12,5 %); Der blev ikke set signifikante ændringer af HDL-cholesterol eller VLDL-cholesterol. Der blev set statistisk signifikante stigninger i apolipoprotein A-1, som er associeret med HDL-cholesterol, og i serumtriglycerider (gennemsnitlig ændring vs. placebo henholdsvis 6,1 % og 4,9 %).

For hele studiepopulationen (N=8556) var der efter 5 år signifikant lavere forekomst af alvorlige koronare hændelser, herunder koronardød, ikke-fatal myokardieinfarkt, ny iskæmisk hjertesygdom, hospitalisering på grund af ustabil angina pectoris og revaskulariseringsprocedurer. Der var 0,51 hændelser/100 patientår hos Fablyn-behandlede patienter sammenlignet med 0,75 hændelser/100 patientår hos placebo-behandlede patienter (HR 0,68; 95 % CI 0,50; 0,93, p= 0,016). I det samme studie var der efter 5 år ingen stigning i risikoen for apopleksi, herunder hæmorrhagisk, iskæmisk, embolisk apopleksi, ikke-specificeret apopleksi og transitorisk iskæmisk hændelse hos Fablyn-behandlede patienter. Der var 0,48 hændelser/100 patientår i placebo-gruppen og 0,36 hændelser/100 patientår blandt Fablyn-behandlede patienter (HR = 0,75; 95 % CI 0,51; 1,10 p = 0,140).

Virksomheder på vulvovaginal atrofi (VVA):

Fablyns virkning i behandlingen af VVA blev undersøgt i to 12-ugers fase 3-studier med postmenopausale kvinder med moderate eller alvorlige tegn og symptomer på VVA, uafhængigt af osteoporose-status (889 patienter). I begge studier nedsatte behandlingen sværhedsgraden af patienternes mest generende baseline VVA-symptom, nedsatte vaginalt pH, nedsatte procentdelen af vaginale parabasale celler fra maturation index (MI) og øgede procentdelen af vaginale overfladeceller fra MI. Lignende resultater for vaginalt pH og MI sås i PEARL-studiet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lasofoxifens egenskaber blev evalueret hos 758 patienter i konventionelle kliniske farmakologistudier. Farmakokinetiske data fra mere end 2000 postmenopausale kvinder, inklusive patienter i udvalgte osteoporose-studier, har dannet grundlag for en populationsfarmakokinetisk analyse.

Absorption:

Lasofoxifen absorberes langsomt fra mave-tarm-kanalen og maksimale plasmakoncentrationer opnås gennemsnitligt 6 timer efter dosering. Indtagelse af et måltid med højt fedtindhold ændrer ikke den orale biotilgængelighed af lasofoxifen. Fablyn kan administreres på alle tidspunkter af dagen uden hensyntagen til indtagelse af mad og drikke.

Distribution:

Lasofoxifens fordelingsvolumen hos postmenopausale kvinder er ca. 1350 l.

Lasofoxifen er i høj grad bundet til proteiner i humant plasma (>99 %). Lasofoxifen bindes til både albumin og α_1 -acid glycoprotein, men påvirker ikke bindingen af hverken warfarin eller propranolol.

Metabolisme:

Lasofoxifens biotransformation og disposition i mennesker er bestemt ved oral administration af ^{14}C -mærket lasofoxifen. Lasofoxifen undergår omfattende metabolisme i mennesker. Der er identificeret fem metaboliske pathways for lasofoxifen: direkte glucuronidation; direkte sulfonering; hydroxylering af phenyltetralin-delen (med efterfølgende konjugerende metabolisme af catechol-intermediaterne ved metylering og glucuronidation); oxidering af pyrrolidinringen; og phenylhydroxylering. Der er fundet tre metabolitter af lasofoxifen i plasma: det direkte glucuronidkonjugat, glucuronid af en hydroxyleret metabolit og methyleret catechol.

Bindingsaffiniteter for de vigtigste cirkulerende metabolitter af lasofoxifen var mindst henholdsvis 31 og 18 gange mindre end bindingsaffiniteten for lasofoxifen til østrogenreceptor alpha og østrogenreceptor beta. Dette indikerer, at disse metabolitter sandsynligvis ikke bidrager til lasofoxifens farmakologiske

aktivitet. Lasofoxifens 2 primære eliminationsveje er oxidering af en række cytochrome P450-systemer, herunder CYP 2D6 og 3A4/5, samt konjugering af lasofoxifen. Lasofoxifens orale clearance (CL/F) hos postmenopausale kvinder er ca. 6,6 l/time.

Elimination:

Lasofoxifen har en halveringstid på ca. 6 dage. Lasofoxifen og dets metabolitter udskilles primært i fæces med kun en mindre del af det lasofoxifen-relaterede materiale udskilt i urinen. Efter oral administration af en opløsning af ¹⁴C-mærket lasofoxifen i mennesker gen fandtes ca. 72 % af den radioaktive dosis efter 24 dage (ca. 66 % i fæces og 6 % i urin). Mindre end 2 % af den administrerede dosis blev genfundet i urinen som uomdannet lasofoxifen.

Linearitet/non-linearitet:

Lasofoxifen udviser lineær farmakokinetik over et bredt dosisområde efter administration af enkeltdosis (op til 100 mg) og flerdosis (op til 20 mg en gang dagligt). Lasofoxifens steady state-farmakokinetik stemmer overens med, hvad der kunne forventes ud fra enkeltdosis-farmakokinetikken.

Lasofoxifens halveringstid hos postmenopausale kvinder er ca. 6 dage ved steady state, hvilket giver små koncentrationsudsving over doseringsintervallet på 24 timer.

Børn:

Lasofoxifens farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn.

Ældre:

Der er ikke observeret nogen klinisk betydende ændringer i lasofoxifens farmakokinetik i aldersgruppen 40 til 80 år i en farmakokinetisk populationsanalyse. Dosisjustering af Fablyn er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Race:

Der er ikke set forskelle mellem forskellige racer i en populationsfarmakokinetisk analyse. Denne analyse inkluderede 2049 postmenopausale kvinder, bestående af 85,5 % kaukasiske, 8,6 % latin-amerikanske, 3,4 % asiatiske og 1,9 % afro-amerikanske kvinder. Resultaterne fra et fase 1-studie hos japanske og kaukasiske kvinder stemmer overens med den populationsfarmakokinetiske analyse og viser ingen forskelle i lasofoxifens farmakokinetik mellem disse 2 populationer.

Køn:

Da Fablyn udelukkende er indiceret til brug hos postmenopausale kvinder, er der ikke foretaget nogen vurdering af effekten af køn på lasofoxifens farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion:

Lasofoxifen blev undersøgt som en enkeltdosis på 0,25 mg hos raske frivillige og frivillige med mild eller moderat leverinsufficiens. Plasmaindholdet af lasofoxifen var omtrent det samme hos raske frivillige som hos frivillige med mild leverinsufficiens (Child-Pugh Class A) og moderat øget (38 %) hos frivillige med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh Class B) sammenlignet med raske frivillige. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante. Dosisjustering af Fablyn er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Der er ikke foretaget undersøgelser på personer med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:

Da mindre end 2 % af lasofoxifen genfindes i urinen som uomdannet substans, er der ikke foretaget undersøgelser på personer med nyreinsufficiens. I en populationsfarmakokinetisk analyse ses der ingen klinisk relevante forskelle i lasofoxifens farmakokinetik mellem postmenopausale kvinder med estimeret creatininclearance så lav som 32 ml/min og kvinder med normal creatininclearance. Dosisjustering af Fablyn er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. (se pkt. 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Lasofoxifen var ikke genotoksisk i nogen af de omfattende tests, som blev benyttet. I 2-års carcinogenicitets-undersøgelser på rotter (≥ 1 mg/kg/dag; 7 gange den systemiske eksponering efter en human dosis på 0,5 mg/dag, baseret på plasma-AUC) sås en øget forekomst af renale tubulære adenomer og carcinomer hos hanner og granulocelletumorer i ovarierne hos hunner. I den tilsvarende 2-års undersøgelse på mus (≥ 2 mg/kg/dag; mindre end den systemiske eksponering efter en human dosis på 0,5 mg/dag baseret på plasma-AUC) sås en øget forekomst af adrenokorticale adenomer og carcinomer, interstitielle celletumorer i testes, benigne og maligne ovarietumorer og benigne uterine glandulære polypper. Selvom alle disse tumorer anses for at være forårsaget af en gnaver-specifik hormonal mekanisme, er relevansen for mennesker ukendt. Baseret på 3- og 5-års humane data fra de kliniske studier var forekomsten af cancer under behandlingen med lasofoxifen ikke højere end for placebo.

Lasofoxifen var ikke teratogen hos rotter op til en dosis på 10 mg/kg (ca. 53 gange AUC hos mennesker) eller kaniner op til en dosis på 3 mg/kg (under niveauet for systemisk eksponering hos mennesker). En øget forekomst af analatresi, hypoplasti af halen, ødemer og fleksur af ekstremiteter blev observeret hos fostre af gravide rotter, der havde fået doser på 100 mg/kg (ca. 400 gange AUC hos mennesker), og var forbundet med en øget embryo-føtal letalitet og generel mistrivsel. I fertilitets-undersøgelser med rotter sås en lille påvirkning af hannernes reproduktive ydeevne ved doser ≥ 10 mg/kg/dag (ca. 42 gange AUC hos mennesker), hvilket kom til udtryk i en nedsættelse af parringsindeks, implantationssteder og fostre. Hos hunner behandlet med ≥ 0.01 mg/kg/dag (under niveauet for systemisk eksponering hos mennesker) sås nedsat fertilitet og en stigning i præ- og post-implantationstab, hvilket førte til nedsat kuld størrelse samt forlænget gestation. I en prænatal og postnatal undersøgelse af lasofoxifen hos rotter, der fik ≥ 0.01 mg/kg/dag, sås forsinket og/eller afbrudt partus, forøget mortalitet hos ungerne ved fødslen, ændret tidspunkt for udviklingstrin og nedsat vækst. Overordnet set svarer de observerede virkninger på reproduktion og udvikling hos dyr til de virkninger, der er set med stoffer i SERM-klassen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne:

Lactose, vandfri

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Silica, colloid vandfri

Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fablyn filmovertrukne tabletter findes i PVC-blisterpakninger med aluminiumsfolie eller i HDPE-beholdere med børnesikret polypropylenlåg, der er beklædt med polyethylen/aluminiumsfolie.

Blisterpakninger med 7, 28 eller 30 tabletter og beholdere med 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Ikke relevant.

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden lanceringstidspunktet sikre, at alle læger, som forventes at udskrive FABLYN eller anvende gynækologisk ultralyd på patienter behandlet med FABLYN, har adgang til et risikominimerings-uddannelsesprogram.

Programmet skal have både elektroniske og printede skemaer, som har identisk indhold.

Programmaterialet skal være tilgængeligt som følger:

- Web-baseret
- På CD
- På papir

Programmet skal indeholde følgende primære budskaber:

- FABLYN øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE).
- De anbefalede tiltag for at nedsætte risikoen for venøs tromboemboli baseret på produktresuméet, herunder kontraindikationen vedrørende patienter med aktiv eller tidligere tilfælde af VTE.
- FABLYN medfører morfologiske forandringer, især cystisk atrofi i endometriet. Dette medfører en forøgelse af den gennemsnitlige endometrietykkelse.
- På baggrund af de kliniske studier er de morfologiske forandringer, forårsaget af FABLYN, godartede og kræver ikke yderligere undersøgelser, medmindre der opstår vaginalblødning.
- Referencer til myndigheders internationale guidelines, der er relevante for kontrol af uterus.
- Behovet for at stoppe behandlingen med FABLYN og foretage undersøgelser, hvis der opstår uforudset uterusblødning.

Programmet skal inkludere produktresuméets fulde tekst.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også give adgang til uddannelsesprogrammer for patologer. Dette program bør fokusere på fortolkning af endometriebiopsier fra kvinder i behandling med FABLYN. Det skal overholde myndighedernes internationale guidelines samt understøttes af udgivelser i medicinske tidsskrifter, der anvender peer review.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilancesystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risk Management Plan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre studier og yderligere pharmacovigilanceaktiviteter. Disse er beskrevet i den Pharmacovigilance-plan, der er vedtaget i version 1.4 af Risk Management Planen (RMP), som er præsenteret i modul 1.8.2 af ansøgningen om markedsføringstilladelse og enhver følgende opdatering af RMP vedtaget af CHMP

Som beskrevet i "CHMP guideline on risk management systems for medicinal products for human use", skal den opdaterede Risk Management Plan indsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Ligeledes skal en opdateret RMP indsendes

- Når der modtages ny information, som kan påvirke den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller risikominimeringsaktiviteter.
- Inden for 60 dage efter, en vigtig milepæl er nået i forbindelse med pharmacovigilance eller risikominimering.
- Efter anmodning fra EMEA

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BLISTERPAKNING (30 filmovertrukne tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram Filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder lasofoxifentartrat, svarende til 500 mikrogram lasofoxifen.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning.

Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

FABLYN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BLISTERPAKNING (7 filmovertrukne tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram Filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder lasofoxifentartrat, svarende til 500 mikrogram lasofoxifen.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning.

Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

FABLYN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER (90 filmovertrukne tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram Filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder lasofoxifentartrat, svarende til 500 mikrogram lasofoxifen.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning.

Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

FABLYN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BLISTERPAKNING (28 filmovertrukne tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram Filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder lasofoxifentartrat, svarende til 500 mikrogram lasofoxifen.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning.

Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

FABLYN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
BEHOLDER ETIKET**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

FABLYN 500 mikrogram filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

Oral anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

90 filmovertrukne tabletter

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER – 7 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eberth

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

Man

Tir

Ons

Tor

Fre

Lør

Søn

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER – 30 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eberth

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER – 28 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmovertrukne tabletter

lasofoxifen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eberth

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

Man

Tir

Ons

Tor

Fre

Lør

Søn

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

FABLYN 500 mikrogram Filmovertrukne tabletter lasofoxifen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret FABLYN til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage FABLYN
3. Sådan skal De tage FABLYN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

FABLYN anvendes til behandling af knogleskørhed hos kvinder, der har passeret overgangsalderen (postmenopausal knogleskørhed), og som har øget risiko for knoglebrud, især i rygsøjlen, hofterne eller håndleddene. FABLYN hører til den gruppe af ikke-hormonel medicin, der kaldes selektive østrogenreceptor-modulerende stoffer (SERM).

Hos kvinder med knogleskørhed efter overgangsalderen nedsætter FABLYN risikoen for brud i rygsøjlen (vertebrale brud) og brud i arme, ben og håndled, (ikke-vertebrale brud), men ikke hoftebrud.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE FABLYN

Tag ikke FABLYN

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for lasofoxifen eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De har eller har haft blodpropper, f.eks. i blodåre, lunger eller øjne (blodprop i benene, blodprop i lungerne eller blodprop i øjets nethinde).
- hvis De har blødning fra skeden. Dette skal undersøges af Deres læge, **inden De begynder at tage FABLYN.**
- hvis De stadig kan blive gravid.
- hvis De er gravid eller ammer.

Vær ekstra forsigtig med at tage FABLYN

- **hvis De ikke har mulighed for at bevæge Dem i et stykke tid**, som f.eks. hvis De skal indlægges, eller hvis De skal ligge i sengen efter en operation eller en sygdom. Dette kan øge risikoen for blodpropper (blodprop i benene, blodprop i lungerne eller blodprop i øjets nethinde). **Deres læge kan anbefale, at De stopper behandlingen mindst 3 uger, inden De skal indlægges.** Behandlingen kan genoptages, så snart De kan bevæge Dem normalt igen og efter aftale med lægen.

- hvis De tager FABLYN, bør De motionere (f.eks. gå ture) eller lave regelmæssige øvelser med Deres ben og fødder, hvis De rejser over lange afstande. Hvis De sidder for lang tid i den samme stilling, kan Deres blodcirkulation forværres, og det øger risikoen for blodpropper.

Det er ikke normalt, at FABLYN giver blødning fra skeden. Så enhver blødning fra skeden, mens De tager FABLYN, er derfor unormal. Hvis De får blødning fra skeden, skal De have det undersøgt.

Tal med lægen, inden De begynder at tage FABLYN, hvis:

- De har eller har haft brystkræft.
- De mærker forandringer i brystet.
- De har en alvorlig leversygdom.
- De har en alvorlig nyresygdom.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Hvis De er i østrogenbehandling (ERT) eller i hormonbehandling (HRT), bør De ikke bruge FABLYN.

Brug af FABLYN sammen med mad og drikke

FABLYN kan tages med eller uden mad og drikke.

Graviditet og amning

De må kun tage FABLYN, hvis De har passeret overgangsalderen. De må ikke tage FABLYN, hvis De stadig kan blive gravid.

Hvis De er gravid eller ammer, må De ikke tage FABLYN, da det kan udskilles i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at færdes sikkert i trafikken eller arbejdssikkerheden.

Det er uvist om FABLYN påvirker arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i FABLYN

FABLYN indeholder lactose. Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE FABLYN

Hvis De har taget for FABLYN

Kontakt lægen eller apoteket, hvis De har taget flere tabletter, end lægen har foreskrevet.

Hvis De har glemt at tage FABLYN

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Fortsæt blot med den sædvanlige dosis.

Hvis De holder op med at tage FABLYN

Kontakt lægen, hvis De ønsker at stoppe behandlingen med FABLYN.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

FABLYN kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger, som er set, var milde.

Disse bivirkninger kan forekomme som vist nedenfor:

- Meget almindelige bivirkninger: Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter.
- Almindelige bivirkninger: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter
- Ikke almindelige bivirkninger: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter
- Sjældne bivirkninger: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter
- Meget sjældne bivirkninger: Forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter
- Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt: Hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data

Meget almindelige bivirkninger:

- Muskeltrækninger

Almindelige bivirkninger:

- Hedeture
- Forstoppelse
- Trykken i den nedre del af maven
- Udflåd fra skeden
- Kraftig sveden

Ikke almindelige bivirkninger:

- Urinvejsinfektion, brændende fornemmelse ved vandladningen, akut trang til at lade vandet, ufrivillig vandladning
- Mavesmerter eller trykken i maven, smerter i ryg, hals, led eller bryst
- Træthed, unormal eller kraftig blødning, som oftest fra næsen
- Diabetes (de typiske symptomer er øget tørst, hyppig vandladning)
- Brændende fornemmelse, svimmelhed, følelsesløshed, hukommelsestab, nedsat eller delvis nedsat bevægelighed af lemmerne, hovedpine, uro i benene (en uimodståelig trang til at bevæge benene for at stoppe en ubehagelig eller mærkelig fornemmelse i benet)
- Unormal eller uregelmæssig hjertebanken, hurtig puls
- Hævede hænder, arme, fødder eller ben, bensmerter
- Hoste, vejrtrækningsbesvær, tilstoppet næse, løbende næse
- Mundtørhed, luftafgang fra tarmen (meget luft i maven eller tarmen), mavepine
- Tørre øjne, hårtab, hududslæt, nattesved, kløe, varmfølelse, vægtøgning
- Ubehag i brystet, brystmerter, blødning fra skeden, kløe i kønsorganerne

Sjældne bivirkninger:

- Betændelse i øret, øjet, halsen eller huden, diarré, blod i afføringen
- Ændring af appetitten
- Unormale drømme, humørsvingninger

- Svimmelhed, forandringer i smagen, krampeanfald, migræne, svaghed i arme eller ben, iskias (smerter i lænd, balle, og/eller forskellige steder i benene og fødder, typisk i den ene side af kroppen)
- Nedsat syn, øjensmerter, kløende øjne, hævede øjenlåg, røde øjne, øresmerter
- Læsion på læben, ændring i tarmfloraen, besvær med at synke, mundsår, halsbrand, smerter i munden, endetarmssmerter
- Gulsot (gulfarvning af hud og øjne), ændringer i laboratorieprøver f.eks. af leverfunktionen
- Tør hud, unormal hårstruktur, negleproblemer, hudkløe, mørkfarvning af huden, ændring af fingrenes form, læsioner i huden
- Smerter ved vandladning, blod i urinen
- Forandringer i brystet, knude i brystet, smerter i skeden, åreknuder
- Nedsat puls i fødderne, blå mærker

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke FABLYN efter den udløbsdato, der står på Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned..

Denne medicin kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

FABLYN indeholder:

- Aktivt stof: lasofoxifen. Hver filmovertrukken tablet indeholder lasofoxifentartrat, der svarer til 500 mg lasofoxifen.
- Øvrige indholdsstoffer: vandfrit lactose; mikrokrystalliseret cellulose; croscarmellose natrium; silica; kolloid vandfri silica, magnesiumstearat; sunset yellow FCF (E110); hypromellose; lactosemonohydrat; titandioxid (E171) og triacetin.

Udseende og pakningsstørrelser

FABLYN er en trekantet, ferskenfarvet, filmovertrukken tablet mærket med "Pfizer" på den ene side og "OPR 05" på den anden side.

Tabletterne findes i blisterpakninger med 7, 28 eller 30 tabletter, og i beholder med 90 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen er: Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Tyskland.

Fremstiller er: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Tyskland.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/YYYY}

De kan finde yderligere information om FABLYN på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg