

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Lasofoxifen[(S,S)-tartrat], entsprechend 500 Mikrogramm Lasofoxifen.

Sonstiger Bestandteil: Jede Filmtablette enthält 71,34 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Dreieckige, pfirsichfarbene Filmtabletten mit der Prägung "Pfizer" auf der einen und "OPR 05" auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

FABLYN ist angezeigt zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Es wurde eine signifikante Verminderung in der Inzidenz von vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen FABLYN oder anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Östrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind menopausale Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Erwachsene (postmenopausale Frauen):

Die empfohlene Dosis beträgt eine 500 Mikrogramm-Tablette täglich.

Die Tablette kann zu jeder Tageszeit, unabhängig von der Einnahme von Mahlzeiten und Getränken, eingenommen werden.

Eine Nahrungsergänzung wird Frauen geraten, die zu wenig Calcium und / oder Vitamin D zu sich nehmen. Postmenopausale Frauen benötigen durchschnittlich 1.500 mg elementares Calcium pro Tag. Die empfohlene tägliche Vitamin-D-Zufuhr beträgt 400 - 800 IE.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Es gibt keine Indikation für FABLYN bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da dieses Arzneimittel nur bei postmenopausalen Frauen eingesetzt wird. Daher wurden die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

### Ältere Frauen (ab 65 Jahren):

Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patientinnen mit leicht bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lasofoxifen wurde bei Patientinnen mit Einschränkung der Leberfunktion entsprechend einem Leberfunktionstest > 1,5 ULN bisher nicht untersucht; daher sollte FABLYN bei diesen Patientinnen mit Vorsicht angewendet werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patientinnen mit leicht oder mäßig ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lasofoxifen wurde bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion bisher nicht untersucht; daher sollte FABLYN bei diesen Patientinnen mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund des chronischen Verlaufs des Krankheitsgeschehens ist FABLYN zur Langzeitanwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 5.1).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose.

Ungeklärte Uterusblutungen.

Schwangerschaft und Stillzeit: FABLYN ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen bestimmt. Es darf nicht von Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangeren und stillenden Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In klinischen Studien hatten Frauen, die mit FABLYN behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die nur Placebo erhielten, ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie). Es könnte ebenfalls zum Auftreten anderer venöser thromboembolischer Ereignisse kommen. Ein weniger schwerwiegendes Ereignis, die oberflächliche Thrombophlebitis, wurde ebenfalls häufiger unter FABLYN berichtet als unter Placebo. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung ist bei Patientinnen erforderlich, bei denen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse jedweder Ätiologie besteht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Da eine Immobilisierung das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse unabhängig von der Therapie erhöht, sollte FABLYN mindestens 3 Wochen vor und während einer längeren Phase der Immobilisierung (z. B. postoperative Genesung, längere Bettlägerigkeit) abgesetzt werden. Die Therapie sollte erst wieder begonnen werden, wenn die volle Mobilität der Patientin wiederhergestellt ist. Zudem sollte Frauen, die FABLYN einnehmen, geraten werden, während längerer Reisen regelmäßig umherzugehen.

Jede ungeklärte Vaginalblutung bedarf der Abklärung, die sich nach der klinischen Indikation richtet. In den Gruppen unter FABLYN-Behandlung traten endometriale Hyperplasien und endometriale Tumoren mit einer ähnlichen Inzidenz auf wie in den Placebogruppen (siehe Abschnitt 5.1).

Lasofloxifen wurde mit benignen endometrialen Veränderungen in Verbindung gebracht. Dabei handelte es sich bei einigen Personen unter Anderem um ein geringfügig häufigeres Auftreten von Vaginalblutungen sowie zystische Veränderung des Endometriums im Ultraschall und histologisch benigne zystische Atrophie (eine Variante des atrophischen Endometriums). Diese zystischen Veränderungen führten zu einer Zunahme der mittleren Endometriumdicke um etwa 1,5 mm. Infolge dieser benignen Effekte wurden in der PEARL-Studie mehr diagnostische Verfahren zur Untersuchung des Uterus bei den FABLYN-Patientinnen als bei den Placebo-Patientinnen vorgenommen (siehe Abschnitt 5.1). In der klinischen Praxis bedürfen diese benignen Befunde im Einklang mit den Richtlinien für postmenopausale Frauen ohne Vaginalblutung jedoch keiner weiteren Untersuchungen, da die Risiken einer uterinen diagnostischen Untersuchung bei asymptomatischen Patientinnen höher einzuschätzen sind als der Nutzen. Pathologen sollten bei der Beurteilung der Endometriumhistologie auf die Anwendung von Lasofloxifen in der Vorgeschichte hingewiesen werden, um gegebenenfalls die korrekte Diagnose einer benignen zystische Atrophie zu gewährleisten.

Da die gleichzeitige Anwendung von FABLYN zusammen mit einer systemischen Östrogen- oder Hormontherapie nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung von FABLYN mit systemischen Östrogenen nicht empfohlen.

FABLYN wurde nicht bei Frauen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte untersucht. Daten über seine gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die zur Therapie von frühem oder fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt werden, liegen nicht vor. Deshalb soll FABLYN zur Osteoporose-Behandlung erst eingesetzt werden, wenn die Behandlung des Brustkrebs, einschließlich der adjuvanten Therapie, abgeschlossen ist.

Jede unklare Veränderung der Brust, die im Verlauf der FABLYN-Therapie auftritt, sollte abgeklärt werden. FABLYN schaltet das Brustkrebsrisiko nicht aus (siehe Abschnitt 5.1).

FABLYN kann die Inzidenz von Hitzewallungen erhöhen und Hitzewallungen in Verbindung mit einem Östrogenmangel verringert es nicht. Bei einigen asymptomatischen Patientinnen können Hitzewallungen zu Beginn einer Therapie auftreten.

Eingeschränkte klinische Daten deuten darauf hin, dass Lasofloxifen möglicherweise bei Patientinnen mit einer durch orale Östrogengabe induzierten Hypertriglyzeridämie ( $> 5,6 \text{ mmol / l}$ ) zu einem deutlichen Anstieg der Serumtriglyzeride führen kann. Bei Patientinnen mit dieser Anamnese sollten die Serumtriglyzeride unter einer Therapie mit Lasofloxifen überwacht werden.

Lasofloxifen ist in hohem Maße proteingebunden, wird überwiegend durch Metabolisierung ausgeschieden und unterliegt vermutlich einer enterohepatischen Rezirkulation (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von FABLYN wurde nicht bei Patientinnen mit einem Leberfunktionstest  $> 1,5 \text{ ULN}$  untersucht. Daher sollte FABLYN bei diesen Patientinnen mit Vorsicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FABLYN wurde nicht bei Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz untersucht. Daher sollte FABLYN bei diesen Patientinnen mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

FABLYN enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da Cholestyramin (Anionenaustauschharz), Fluconazol (CYP2C9-Hemmer), Ketoconazol (CYP3A4/5-Hemmer) und Paroxetin (CYP2D6-Hemmer) keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Lasofoxifen haben, ist es unwahrscheinlich, dass andere Anionenaustauschharze und andere Hemmer dieser CYP-Isoformen die FABLYN-Exposition klinisch relevant verändern. Eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

Bei Patientinnen unter einer Dauertherapie mit CYP3A4-Induktoren und Glukuronosyltransferase (UGT, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Johanniskraut) kann die Clearance von Lasofoxifen erhöht sein. Dies führt zu erniedrigten Steady-State-Konzentrationen und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit.

*Ketoconazol* - Der stark wirkende CYP3A4 / 5-Hemmer Ketoconazol erhöhte die systemische Aufnahme von Lasofoxifen um 20 %; dies gilt als klinisch irrelevant.

*Paroxetin* - Der stark wirkende CYP2D6-Hemmer Paroxetin erhöhte die systemische Aufnahme von Lasofoxifen um 35 %; dies gilt als klinisch irrelevant.

*Protonenpumpenhemmer* – Zu den Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung von Protonenpumpenhemmern zusammen mit Lasofoxifen liegen keine Daten vor. Daher sollte die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Lasofoxifen nur vorsichtig erfolgen.

In klinischen Studien veränderte Lasofoxifen den Metabolismus von Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) und Chlorzoxazon (CYP2E1-Substrat) oder die Pharmakokinetik von Warfarin (CYP2C9-Substrat), Methylprednisolon (CYP3A4-Substrat) oder Digoxin (MDR1 P-Glykoproteinsubstrat) nicht. Daher ist es unwahrscheinlich, dass FABLYN die Pharmakokinetik von Arzneimitteln verändert, die durch den Stoffwechsel über diese CYP-Isoformen eliminiert oder über MDR1 P-Glykoprotein transportiert werden.

*Warfarin* - Lasofoxifen hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von R- und S-Warfarin. Die mittlere INR (international normalized ratio) AUC und der Höchstwert der INR nach Einmalgabe von Warfarin in Kombination mit Lasofoxifen waren etwa 8 % bzw. 16 % niedriger als nach Warfarin-Monotherapie. Diese Veränderungen werden als klinisch unbedeutend betrachtet.

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

FABLYN ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen bestimmt. FABLYN darf nicht von noch gebärfähigen Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine hinreichenden Informationen zur Anwendung von Lasofoxifen bei schwangeren Frauen vor. In Untersuchungen an Tieren zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

### Stillzeit

FABLYN ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen bestimmt. FABLYN darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Lasofoxifen in die Muttermilch ausgeschieden wird. In Tiermodellen wurde Lasofoxifen in die Milch ausgeschieden.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

FABLYN hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von FABLYN bei der Behandlung von Osteoporose wurde im Rahmen einer groß angelegten (8.556 Patientinnen) doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten multinationalen Frakturstudie der Phase 3 (die PEARL-Studie) untersucht. Die Behandlungsdauer bei postmenopausalen Frauen betrug 60 Monate, 2.852 Patientinnen wurden randomisiert der FABLYN-Therapie zugeteilt und weitere 2.852 der Gabe von Plazebo.

Aufgrund von unerwünschten Ereignissen brachen in dieser Studie 12,9 % der FABLYN-Patientinnen und 12,3 % der Plazebo-Patientinnen die Therapie ab.

*Venöse thromboembolische Ereignisse:* Die schwerwiegendste Nebenwirkung in Zusammenhang mit FABLYN war VTE (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose). Insgesamt trat eine VTE bei 37 FABLYN-Patientinnen (1,3 % oder 2,90 pro 1000 Patiententjahre) im Vergleich zu 18 Plazebo-Patientinnen (0,6 % oder 1,41 pro 1000 Patiententjahre) auf; das Hazard Ratio betrug 2,06 (95 % KI: 1,17, 3,61).

In der PEARL-Studie wurde bei den mit Lasofoxifen behandelten Patientinnen, wie auch von anderen selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) bekannt, eine geringfügige (ca. 4%ige) Verringerung der Blutplättchenzahl beobachtet.

Häufige Nebenwirkungen, die mit der FABLYN-Therapie in Verbindung gebracht wurden, waren Muskelkrämpfe, Hitzewallungen und Scheidenausfluss. Muskelkrämpfe traten bei etwa einer von 9 Patientinnen auf. Hitzewallungen wurden bei etwa einer von 11 Patientinnen und meist während der ersten 6 Monate der Behandlung berichtet. Scheidenausfluss wurde bei etwa einer von 26 Patientinnen beobachtet.

Die Sicherheit von FABLYN bei der Behandlung von Osteoporose wurde auch in einer plazebokontrollierten Phase-2-Studie mit japanischen, koreanischen und taiwanesischen Frauen untersucht. Die Behandlungsdauer bei postmenopausalen Frauen betrug 12 Monate, 124 Patientinnen erhielten FABLYN und 125 erhielten Plazebo. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen brachen in dieser Studie 3,2 % der FABLYN-Patientinnen und 8,0 % der Plazebo-Patientinnen die Therapie ab.

Tabelle 1 zeigt Nebenwirkungen, die mit einer höheren Inzidenz als unter Plazebo in den beiden klinischen Studien zur Osteoporosebehandlung auftraten.

Die meisten Nebenwirkungen, die im Verlauf dieser Studien berichtet wurden, waren leicht ausgeprägt und machten keinen Therapieabbruch notwendig.

Nebenwirkungen sind nach Organklasse und Häufigkeit (sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )) aufgeführt. Innerhalb jeder Organklasse und Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nicht nach abnehmendem Schweregrad sondern in alphabetischer Reihenfolge angegeben.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die im Rahmen von plazebokontrollierten klinischen Studien zur Osteoporosebehandlung bei mehr FABLYN-Patientinnen als Plazebo-Patientinnen beobachtet wurden.**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>
--

<i>Gelegentlich:</i>	Harnwegsinfektion, Scheideninfektion, vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis
<i>Selten:</i>	Bronchitis, Divertikulitis, Furunkel, Genitalkandidose, Herpes simplex am Auge, Impetigo, infektiöse Arthritis, Labyrinthitis, Pilzinfektion, Pyelonephritis, Pyometra, Zellulitis, Zervizitis
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Fibrome, Uterusleiomyom
<i>Selten:</i>	Benigne Brustneoplasie, benigner Nebenschilddrüsentumor, Brustfibrom, chronisch lymphozytische Leukämie, Endometriumneoplasie, Hämangiom, Leiomyom, maligne Leberneoplasie, melanozytischer Naevus, multiples Myelom, Neoplasie der weiblichen Fortpflanzungsorgane, Neoplasie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Anämie, Makrozytose, Thrombozytopenie
<i>Selten:</i>	Hypochromasie, megaloblastische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Selten:</i>	Saisonale Allergie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
<i>Selten:</i>	Hyperparathyreose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Diabetes mellitus
<i>Selten:</i>	Anorexie, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertriglyzeridämie, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie, Tetanie, verminderter Appetit, verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
<i>Selten:</i>	Ungewöhnliche Träume, zylothyme Störung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Brennen, Hirninfarkt, Kopfschmerzen, Restless-Legs-Syndrom
<i>Selten:</i>	Amnesie, Demenz vom Alzheimer-Typ, Dysgeusie, Epilepsie, Gedächtnisstörung, Hydrozephalus, Hypogeusie, Ischialgie, Migräne, Migräne mit Aura, Motoneuronenerkrankung, Nervenkompression, orthostatischer Schwindel, Parese, Präsynkope, vaskulärer Kopfschmerz
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Trockenes Auge
<i>Selten:</i>	Aphakie, Augenblutung, Augenhypertämie, Augenlidödem, Bindehautblutung, Bindehauthypertämie, Chorioretinopathie, juckendes Auge, Keratoconjunctivitis sicca, Makuladegeneration, Netzhautablösung, Netzhautgefäßerkrankung, Retinopathie, Sehstörungen, ungleiche Pupillen, verminderte Sehschärfe
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
<i>Selten:</i>	Innenohrerkrankung, Lagerungsschwindel, Ohrenbeschwerden
<b>Herzerkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Palpitationen, Tachykardie
<i>Selten:</i>	Cor pulmonale, Herzinsuffizienz, Kardiomegalie, Sinusarrest, supraventrikuläre Extrasystolen, Trikuspidalklappeninsuffizienz
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
<i>Häufig:</i>	Hitzewallungen
<i>Gelegentlich:</i>	Flushing, oberflächliche Thrombophlebitis, Phlebitis, Thrombophlebitis, tiefe Venenthrombose, Venenstauung
<i>Selten:</i>	Aortenaneurysma, arterielle Verschlusskrankheit, Claudicatio intermittens, Embolie, Gefäßstenose, Hämatom, Hämorrhagie, Kapillarerkrankung, Lymphostase, Thrombose,

	Venenthrombose, Venenthrombose der Extremitäten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Allergische Rhinitis, Husten, Lungenembolie
<i>Selten:</i>	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Lungengranulom, vasomotorische Rhinitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<i>Häufig:</i>	Verstopfung
<i>Gelegentlich:</i>	Bauchschmerzen, Blähung, Gastritis, Reizdarmsyndrom, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch, trockener Mund
<i>Selten:</i>	Analfissur, Analkrampf, Cheilitis, Cheilose, Colitis ulcerosa, Duodenitis, Dysphagie, Geschwürbildung im Mund, Leistenhernie, Magenbeschwerden, Magenpolypen, Ösophagitis, Rektumpolyp, Schmerzen im Mund, Schmerzhaftigkeit im Bauch, Ulcus duodeni, Ulcus recti,
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Cholelithiasis, Leberverfettung
<i>Selten:</i>	Cholezystitis, Gallenstein, Gelbsucht, Hepatitis, Lebererkrankung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<i>Häufig:</i>	Hyperhidrose
<i>Gelegentlich:</i>	Alopezie, Erythem, Nachtschweiß, Pruritus
<i>Selten:</i>	Angioödem, generalisierter Pruritus, Hautreizung, Hautläsion, Hautödem, Hyperpigmentierung der Haut, juckender Hautausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Nagelveränderung, Onychoklasie, Rosacea, trockene Haut, Urtikaria, veränderte Haarstruktur
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Muskelspasmen
<i>Gelegentlich:</i>	Gliederschmerzen, Halsschmerzen, Rückenschmerzen,
<i>Selten:</i>	Arthropathie, Bursitis, Daktylitis, Exostose, Extremitätenkontraktur, Gelenksteife, Hämarthros, Kieferschmerzen, Kokzygodynie, Kostochondritis, Muskelkontraktur, Muskelzucken, Periarthritis, rheumatoide Arthritis, Rotatorenmanschettensyndrom, Skelettmuskulaturbeschwerden, Trommelschlegelbildung, Tenosynovitis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Harndrang, Harninkontinenz, Harnröhrenerkrankung, Nykturie, Pollakisurie
<i>Selten:</i>	Blasenstein, Harnblasenpolyp, Harnröhrenblutung, Harnwegserkrankung, Hyperkalziurie, hypertone Blase, Nephrosklerose,
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
<i>Häufig:</i>	Endometriale Störungen, Endometriumhypertrophie* (sonographische Untersuchung der Endometriumdicke), Gebärmutterpolyp, Vaginaausfluss, vaginale Störungen, Zystozele
<i>Gelegentlich:</i>	Brustschmerzen, endometriale Hyperplasie** (laut Prüfarztberichten), Erkrankung der Brustdrüse bei der Frau, Genitalblutung, Genitalfluor, Hydrometra, Kolpozele, Metrorrhagie, postmenopausale Blutung, Rektozele, Uterusprolaps, Vaginalblutung, Vaginaprolaps, Verhärtung der Brust, vulvovaginaler Pruritus, Zervixdysplasie, Zervixerkrankung, Zervixpolyp, Zervixerosion
<i>Selten:</i>	Adenomyose, Adnextumore, Adnexzyste, Ausfluss aus der Brustdrüse, Brustfibrose, Brustschwellung, Brustwarzenerkrankung, Brustwarzenschmerz, Dammriss, Eileiterzyste, Genitalpruritus, Plattenepithelmetaplasie des Gebärmutterhalses, Schamlippenerkrankung, Scheidenerosion, Scheidenentzündung, Scheidenschmerz, Stauung an der Scheidenwand, Uterusblutung, Uterustumor, vergrößerte Klitoris, Vulvavarizen,
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	
<i>Selten:</i>	Venöse Missbildungen



<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<i>Häufig:</i>	Unerwartetes Behandlungsergebnis
<i>Gelegentlich:</i>	Brustschmerz, Hitzegefühl, Müdigkeit, peripheres Ödem
<i>Selten:</i>	Brustbeschwerden, Entzündung, Hyperthermie, Ödem, Polyp, Trunkenheitsgefühl, Tumor
<b>Untersuchungen</b>	
<i>Häufig:</i>	Aspartataminotransferase erhöht
<i>Gelegentlich:</i>	Alaninaminotransferase erhöht, auffälliger Zervixabstrich, Blutzucker erhöht, Gewichtszunahme, Transaminasen erhöht
<i>Selten:</i>	5'-Nukleotidase erhöht, Albumin im Blut erniedrigt, Blut im Urin positiv, Fußpulse erniedrigt, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hepatitis B-Oberflächenantigen positiv, High Density Lipoprotein erniedrigt, Knochendichte erniedrigt, Kreatinin im Blut abnorm, Low Density Lipoprotein erhöht, Röntgenthorax auffällig, Triglyzeride im Blut erhöht, T-Welle im Elektrokardiogramm auffällig, Thrombozytenzahl erniedrigt, Ultraschall Brust auffällig, Ultraschall Eierstöcke auffällig
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
<i>Selten:</i>	Brustwirbelfraktur, Exkoration, Extremitätenverletzung, Genitalverletzung, Skelettverletzung, Weichgewebeverletzung, Wirbelsäulenfraktur, Zahnfraktur

\* Endometriumhypertrophie ist ein Begriff aus der MedDRA-Terminologie und bezeichnet einen sonographischen Befund der Endometriumdicke.

\*\* Endometriale Hyperplasien basierten auf Prüfartzberichten und nicht auf histologischen Befunden und bedurften keiner histologischen Bestätigung.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung von FABLYN berichtet.

Lasofloxifen wurde postmenopausalen Frauen bis zu ein Jahr lang in Einzeldosen von bis zu 100 mg (das 200-Fache der empfohlenen Dosis) und in Mehrfachdosen von bis zu 10 mg/Tag (das 20-Fache der empfohlenen Dosis) verabreicht, ohne dass dosisbedingte schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen FABLYN. Für den Fall einer Überdosis sollten allgemein unterstützende Maßnahmen in Einklang mit der Symptomatik des Patienten eingeleitet werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), ATC-Code: { not yet assigned }

Das Abfallen des Östrogenspiegels nach der Menopause oder nach Entfernung der Eierstöcke führt zu einem beschleunigten Knochenverlust infolge des erhöhten Knochenumsatzes; es wird mehr Knochen resorbiert als gebildet. Der erhöhte Umsatz führt zu einem beschleunigten Knochenverlust, da die kompensatorische Steigerung der Knochenbildung nicht ausreicht, um die vermehrte Knochenresorption auszugleichen. Bei einigen Frauen führen diese Veränderungen letztendlich zu einer verringerten Knochenmasse, zu Osteoporose sowie zu einem erhöhten Frakturrisiko, insbesondere der Wirbelsäule, Hüfte und Handgelenke. Wirbelfrakturen sind die häufigste Form von osteoporotischen Frakturen bei postmenopausalen Frauen.

Lasofoxifen ist ein SERM, dessen biologische Wirkungen weitgehend durch die Bindung an Östrogenrezeptoren vermittelt werden. Infolge dieser Bindung werden einige östrogene Wege aktiviert, andere hingegen blockiert. Lasofoxifen induziert gewebe- und zellspezifische Wirkungen in östrogenempfindlichen Geweben.

Klinische Daten deuten an, dass FABLYN eine östrogenartige agonistische Wirkung auf Knochen sowie antagonistische Wirkungen auf die Brust ausübt. Die Wirkungen von FABLYN auf Knochen manifestieren sich als Verringerung der Knochenumsatzmarkerspiegel im Serum und Urin, Steigerung der Knochenmineraldichte (BMD) und Senkung der Frakturinzidenz.

#### Wirkungen auf das Skelett:

##### *Knochenumsatz*

In den Osteoporosetherapiestudien kam es unter FABLYN-Verabreichung zu einer konstanten, statistisch signifikanten Hemmung der Knochenresorption und Knochenbildung, was sich als Veränderungen der Knochenumsatzmarker im Serum und Urin manifestierte (z. B. C-Telopeptid und Knochenbildungsmarker: Osteocalcin, Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid und knochenspezifische alkalische Phosphatase). Die Hemmung der Knochenumsatzmarker zeigte sich nach 3 Monaten und hielt in einer Teilstudie der PEARL-Studie über die 36-monatige Beobachtungsphase hinweg an.

##### *5-Jahres-Ergebnisse der groß angelegten, multinationalen Frakturstudie (PEARL)*

Die Wirkungen von FABLYN auf die Fraktur-Inzidenz (Tabelle 2) wurden über 5 Jahre hinweg untersucht; BMD und Knochenbiomarker wurden bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose in der PEARL-Studie über 3 Jahre hinweg untersucht. Die Studienpopulation bestand aus 8.556 postmenopausalen Frauen, die mit einem niedrigen BMD (Wirbel- oder Hüft-BMD von mindestens 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes für gesunde junge Frauen) definitionsgemäß unter Osteoporose litten. Die in diese Studie eingeschlossenen Frauen hatten ein mittleres Alter von 67 Jahren (Altersspanne 59 bis 80) und ihre Menopause lag im Mittel um 20 Jahre zurück. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten Calcium (1000 mg / Tag) und Vitamin D (400 - 800 IE / Tag).

**Tabelle 2: Fraktur-Inzidenz bei postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 5 Jahren**

	FABLYN	Plazebo	Senkung des relativen Risikos (95 % KI) im Vergleich zu Plazebo
Alle klinischen Frakturen Prozentsatz der Patientinnen mit neuer Fraktur	n=2748 5,6 %	n=2744 9,3 %	41% <sup>a</sup> (28 %, 52 %)
Neue Wirbelfraktur im Röntgenbild bei Patientinnen mit ≥1 Fraktur zu Studienbeginn Prozentsatz der Patientinnen mit neuer Fraktur	n=778 8,7 %	n=774 14,2 %	42 % <sup>b</sup> (21 %, 57 %)
Neue Wirbelfraktur im Röntgenbild bei Patientinnen ohne vorbestehende Fraktur zu Studienbeginn Prozentsatz der Patientinnen mit neuer Fraktur	n=1970 4,4 %	n=1970 7,4 %	41 % <sup>c</sup> (23 %, 55 %)
Nicht-Wirbelfrakturen Prozentsatz der Patientinnen mit Nicht-Wirbelfraktur	n=2852 8,1 %	n=2852 10,4 %	24% <sup>d</sup> (9 %, 36 %)
Alle klinischen Frakturen Prozentsatz der Patientinnen mit klinischer Fraktur	n=2852 9,3 %	n=2852 12,1 %	25 % <sup>e</sup> (12 %, 36 %)

Abkürzungen: n= Anzahl der Patientinnen; KI = Konfidenzintervalle

#### *-Wirbelfrakturen im Röntgenbild*

FABLYN senkte die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen im Röntgenbild (ausgeschlossen waren Verschlimmerungen bestehender Frakturen) von 9,3 % unter Placebo auf 5,6 % unter FABLYN (Senkung des relativen Risikos = 41 %, p < 0,0001). Diese Verringerung wurde im Verlauf des ersten Jahres beobachtet und hielt über 5 Jahre hinweg an.

Bei Frauen mit vorbestehender Wirbelfraktur zu Studienbeginn senkte FABLYN die Inzidenz neuer im Röntgenbild nachgewiesener Wirbelfrakturen signifikant von 14,2 % unter Placebo auf 8,7 % unter FABLYN (Senkung des relativen Risikos = 42 %, p = 0,0004). Bei Frauen ohne vorbestehende Wirbelfrakturen zu Studienbeginn wurde die Inzidenz neuer, im Röntgenbild nachgewiesener Wirbelfrakturen signifikant von 7,4 % unter Placebo auf 4,4 % unter FABLYN (Senkung des relativen Risikos = 41 %, p = 0,0002) verringert.

Im Verlauf der 5-jährigen Behandlung kam es bei signifikant weniger Frauen in der FABLYN-Behandlungsgruppe als in der Placebo-Gruppe zu multiplen röntgenologisch dargestellten Wirbelfrakturen (p < 0,0001).

Unter FABLYN kam es bei signifikant weniger Frauen zu mäßigen bis schweren Wirbelfrakturen (ermittelt anhand der Genant-Skala) als unter Placebo (5,2 % Frauen unter Placebo im Vergleich zu 3,3 % Frauen unter FABLYN; p = 0,0006).

#### *-Nicht-Wirbelfrakturen*

FABLYN senkte die Inzidenz von Nicht-Wirbelfrakturen von 10,4 % unter Placebo auf 8,1 % unter FABLYN (Senkung des relativen Risikos = 24 %, p = 0,0020). Diese Verringerung wurde im Verlauf des ersten Jahres beobachtet und hielt über 5 Jahre hinweg an. Die Verringerung der Inzidenz von Nicht-Wirbelfrakturen wurde auch bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose beobachtet (definiert als Lendenwirbelsäulen-BMD T-Score  $\leq -2,5$  + vorbestehende Fraktur oder BMD T-Score  $\leq -3$ ) (p = 0,0183).

#### *-Alle klinischen Frakturen*

FABLYN senkte die Inzidenz aller klinischen Frakturen von 12,1 % unter Placebo auf 9,3 % unter FABLYN (Senkung des relativen Risikos = 25 %, p = 0,0004). Diese Verringerung wurde im Verlauf des ersten Jahres beobachtet und hielt über 5 Jahre hinweg an.

#### *-Knochenmineraldichte*

In einer 5-jährigen Teilstudie der PEARL-Studie (n = 760), erhöhte FABLYN die BMD (im Vergleich zu Placebo) an Lendenwirbelsäule (3,3 %), gesamter Hüfte (3,0 %), Oberschenkelhals (3,3 %), Trochanter major (3,6 %), intertrochantärem Bereich (2,6 %), Ward'schen Dreieck (5,9 %) und Unterarm (1,8 %) nach 3 Jahren signifikant. FABLYN erhöhte auch den gesamten Knochenmineralgehalt (BMC) im Vergleich zu Placebo nach 3 Jahren signifikant. Signifikante Zunahmen der BMD waren bereits nach 3 Monaten bei der Lendenwirbelsäule und der gesamten Hüfte zu verzeichnen.

Es erfolgte eine Analyse der Daten von Personen, die zwecks Erwägung einer Therapie mit einem alternativen Osteoporose-Arzneimittel zu ihrem Arzt überwiesen wurden, sofern eines der folgenden Kriterien zutrif: a)  $\geq 7$  % BMD-Verlust an der Lendenwirbelsäule (LS) oder  $\geq 10$  % BMD-Verlust am Oberschenkelhals in Monat 12; b)  $\geq 11$  % BMD-Verlust an der LS oder  $\geq 14$  % BMD-Verlust am

Oberschenkelhals in Monat 24; c)  $\geq 2$  Wirbelfrakturen im Röntgenbild in der Studie bis zu Monat 24. Diese Überweisungen waren in der FABLYN-Gruppe (0,9 %) etwas seltener als in der Placebo-Gruppe (3,3 %).

#### *Ergebnisse einer Ein-Jahres-Studie mit asiatischen Personen*

Der Einfluss von FABLYN auf die BMD bei postmenopausalen japanischen, koreanischen und taiwanesischen Frauen mit Osteoporose wurde ebenfalls in einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Studie zur Behandlung von Osteoporose über ein Jahr untersucht. Die Studienpopulation bestand aus 497 Frauen mit Osteoporose gemäß der Definition eines niedrigen Wirbel-BMD (T-Score  $\leq 2,5$ ). Die in diese Studie eingeschlossenen Frauen hatten ein mittleres Alter von 63 Jahren (Altersspanne 44 bis 79) und ihre Menopause lag im Mittel um 13 Jahre zurück. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten Calcium (600 - 1.200 mg / Tag) und Vitamin D (400 - 800 IE / Tag).

In dieser Studie erhöhte FABLYN die BMD der Wirbelsäule und Hüfte (gesamte Hüfte und sämtliche Teile der Hüfte) um 2 bis 4 %. Es reduzierte auch die Marker für den Knochenumsatz.

#### *Knochenhistomorphometrie*

Die Qualität des Knochens, der während der zweijährigen Verabreichung von Lasofoxifen gebildet wird, ist normal. Zur Beurteilung der Knochenqualität wurden Biopsien von 71 postmenopausalen Frauen gewonnen, die 2 Jahre im Rahmen der BMD-Studien behandelt worden waren. Es gab keinen Hinweis auf Osteomalazie, Markfibrose, Zelltoxizität, Geflechtknochen oder andere Veränderungen, die die Knochenqualität nach Lasofoxifenbehandlung beeinträchtigten.

#### Wirkungen auf das Endometrium:

Die folgenden Ergebnisse der Wirkungen von FABLYN auf das Endometrium nach 5-jähriger Verabreichung stammen aus der PEARL-Studie.

Es bestanden keine Unterschiede zwischen FABLYN- und Placebo-Patientinnen bezüglich der Inzidenz von Endometriumkarzinomen und Endometriumhyperplasien.

Lasofoxifen kann mit benignen Wirkungen auf das Endometrium in Zusammenhang gebracht werden: zystische Veränderung des Endometriums in der Ultraschalluntersuchung und histologisch nachgewiesene benigne zystische Atrophie (eine Variante des atrophischen Endometriums), die zu einer Zunahme der mittleren Endometriumdicke um etwa 1,5 mm führen. In der klinischen Praxis erfordern diese benignen Befunde im Einklang mit den Richtlinien für postmenopausale Frauen ohne Vaginalblutung keine weitere Abklärung (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenz einer zystischen Veränderung des Endometriums und die Endometriumdicke wurde in einer Subgruppe der Studienpopulation (298 Patientinnen) über 3 Jahre hinweg jährlich mittels transvaginalen Ultraschall (TVU) gemessen. Bei den Frauen unter Placebo wurde eine Inzidenz von 1,9 % bei der zystischen Veränderung über 3 Jahre ermittelt im Vergleich zu einer Inzidenz von 20,4 % unter FABLYN. Alle histologischen Befunde waren benigne. Bei den Frauen unter Placebo nahm die Endometriumdicke über 3 Jahre im Mittel um 0,7 mm im Vergleich zum Studienbeginn ab; demgegenüber wurde bei den Frauen unter FABLYN-Behandlung eine mittlere Zunahme um 1,4 mm verzeichnet. Die Zunahme wurde nach 12 Monaten beobachtet und steigerte sich im Verlauf von 3 Jahren nicht signifikant. In manchen Fällen verschwanden diese Befunde unter Therapie spontan.

Unter allen Frauen mit Gebärmutter bei Studienbeginn entwickelten sich bei 34 von 2.302 (1,5 %) der FABLYN-Patientinnen gegenüber 18 von 2.309 (0,8 %) der Placebo-Patientinnen histologisch benigne Endometriumpolypen. In einer Untergruppe der Studienpopulation, bei der eine Endometriumhistologie

(1.080 Patientinnen) mittels TUV nach 3 Jahren vorgesehen war, wurden histologisch benigne endometriale Polypen bei 20 von 366 (5,5 %) der Frauen in der FABLYN-Gruppe und bei 12 von 360 (3,3 %) der Plazebogruppe berichtet.

Die Gesamtinzidenz von vaginalen Blutungen war niedrig ( $\leq 2,6$  % in allen Behandlungsgruppen). Vaginale Blutungen wurde bei 74 (2,6 %) der Frauen unter FABLYN gegenüber 37 (1,3 %) unter Plazebo berichtet. Die Anzahl der Personen, die die Behandlung aufgrund von vaginalen Blutungen abbrach, war niedrig (FABLYN: 4 (0,1 %), Plazebo: 0).

Die Anzahl der Hysterektomien in der FABLYN-Behandlungsgruppe (27 / 2.302 Patienten, 1,2 %) war vergleichbar mit der in der Plazebogruppe (24 / 2.309 Patienten, 1,0 %). Zur Beurteilung der Wirkung von FABLYN auf diagnostische Uterusverfahren (d. h. Hysteroskopie, saline Hysterosonographie, Endometriumbiopsie, Polypektomie oder Dilatation und Kürettage) wurde eine Analyse an Frauen durchgeführt, bei denen keine TUV-Überwachung geplant war (4.055 Patientinnen). Bei FABLYN-Patientinnen wurden mehr (7,0 %) Diagnoseverfahren durchgeführt als bei Plazebo-Patientinnen (2,7 %). Diagnostische Uterusuntersuchungen wurden infolge von vaginalen Blutungen (laut Prüfplan) und asymptomatischen Endometriumbefunden (z. B. Verdacht auf Uteruspolypen, Endometriumdicke) bei einer höheren Anzahl an FABLYN-Patientinnen vorgenommen.

#### Wirkungen auf die Brustdrüse:

Über die 5-jährige Behandlungsdauer der PEARL-Studie (mit 8.556 Patientinnen) senkte FABLYN im Vergleich zu Plazebo das Risiko eines invasiven Mammakarzinoms um 85 % (Plazebo: 20 (0,7 %), FABLYN: 3 (0,1 %); HR 0,15, KI 0,04, 0,50), das Risiko aller Mammakarzinome um 79 % (Plazebo: 24 (0,9 %), FABLYN: 5 (0,2 %); HR 0,21; KI 0,08, 0,55), das Risiko eines Östrogenrezeptor (ER)-positiven invasiven Mammakarzinoms um 83 % (Plazebo: 18 (0,7 %), FABLYN: 3 (0,1 %); HR 0,17, KI 0,05, 0,57) und das Risiko eines Östrogenrezeptor (ER)-positiven Mammakarzinoms um 81 % (Plazebo: 21 (0,8 %), FABLYN: 4 (0,1 %); HR 0,19, KI 0,07, 0,56). FABLYN wirkt sich nicht auf das Risiko eines ER-negativen oder eines ER-negativen, invasiven Mammakarzinoms aus. Diese Beobachtungen unterstützen die Schlussfolgerung, dass Lasofoxifen keine intrinsische, östrogen-agonistische Aktivität im Brustgewebe aufweist.

#### Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko:

Die Wirkung von FABLYN auf das Lipidprofil wurde in einer Teilstudie der PEARL-Studie untersucht; im Rahmen dieser Teilstudie wurden 1.014 postmenopausale Frauen 3 Jahre lang behandelt. Im Vergleich zu Plazebo senkte FABLYN Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, LDL-verwandtes Apolipoprotein B-100 und hoch sensitives C-reaktives Protein signifikant (mittlere Veränderungen -10,4 %, -15,8 %, -11,8 % bzw. -12,5 %); HDL-Cholesterin oder VLDL-Cholesterin änderten sich gegenüber Plazebo nicht signifikant. Statistisch signifikante Zunahmen wurden in Bezug auf Apolipoprotein A-1 verzeichnet, das in Verbindung mit HDL-Cholesterin steht, und in Bezug auf Serumtriglyceride (mittlere Veränderungen im Vergleich zu Plazebo 6,1 % bzw. 4,9 %).

In der gesamten Studienpopulation (n = 8.556) ergab sich nach 5-jähriger Studiendauer eine signifikant geringere Inzidenz von bedeutenden Koronareignissen, darunter Koronartod, nicht-letaler Myokardinfarkt, frische ischämische Herzerkrankung, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und Revaskularisierungsverfahren. Bei den FABLYN-Patientinnen kam es zu 0,51 Ereignissen / 100 Patientenjahre während bei den Plazebo-Patientinnen 0,75 Ereignisse / 100 Patientenjahre erfasst wurden (HR 0,68; 95 % KI 0,50, 0,93, p = 0,016). In der gleichen Studie wurde bei den FABLYN-Patientinnen nach 5 Jahren keine Erhöhung des Schlaganfallrisikos, einschließlich hämorrhagischem, ischämischen, embolischen Insult, unspezifiziertem Insult und transitorischen ischämischen Attacken gesehen. In der Plazebogruppe traten 0,48 Ereignisse / 100 Patientenjahre und in der FABLYN-Gruppe 0,36 Ereignisse / 100 Patientenjahre auf (HR = 0,75; 95 % KI 0,51, 1,10, p = 0,140).

### Wirkungen auf vulväre und vaginale Atrophie (VVA):

Die Wirksamkeit von FABLYN bei der Behandlung von VVA wurde in zwei 12-wöchigen Phase-3-Studien bei postmenopausalen Frauen (889 Patientinnen) mit mäßig bis schwer ausgeprägter VVA-Symptomatik unabhängig vom Osteoporosestatus untersucht. In beiden Studien reduzierte es den Schweregrad des VVA-Symptoms, das die Patientin zu Studienbeginn am meisten störte, senkte den Scheiden-pH-Wert, verringerte den Prozentsatz der Parabasalzellen der Vagina vom Reifeindex und erhöhte den Prozentsatz der Oberflächenzellen der Vagina vom Reifeindex. In der PEARL-Studie wurden hinsichtlich Scheiden-pH und dem Reifeindex ähnliche Ergebnisse beobachtet.

## **5.2 harmakokinetische Eigenschaften**

Die Disposition von Lasofoxifen wurde bei 758 Personen in konventionellen klinischen pharmakologischen Studien untersucht. Pharmakokinetikdaten von mehr als 2.000 postmenopausalen Frauen, darunter Patientinnen aus ausgewählten klinischen Osteoporosestudien, wurden zu einer pharmakokinetischen Populationsanalyse herangezogen.

### Resorption:

Lasofoxifen wird langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden dabei im Durchschnitt 6 Stunden nach Dosisgabe erreicht. Die Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit verändert die orale Bioverfügbarkeit von Lasofoxifen nicht. FABLYN kann zu jeder Tageszeit unabhängig von Mahlzeiten oder Getränken eingenommen werden.

### Verteilung:

Das scheinbare Distributionsvolumen ( $V / F$ ) von Lasofoxifen bei postmenopausalen Frauen beträgt etwa 1.350 l.

Lasofoxifen wird im menschlichen Plasma in hohem Maße an Proteine gebunden (>99 %). Lasofoxifen bindet an Albumin und an  $\alpha 1$ -Säureglykoprotein; es wirkt allerdings nicht auf die Bindung von Warfarin oder Propranolol.

### Metabolismus:

Biotransformation und Disposition von Lasofoxifen beim Menschen wurden nach oraler Verabreichung von  $C^{14}$ -markiertem Lasofoxifen bestimmt. Lasofoxifen wird beim Menschen intensiv metabolisiert. Fünf Stoffwechselwege wurden für Lasofoxifen identifiziert: direkte Glucuronidierung; direkte Sulfatierung; Hydroxylierung am Phenyltetralinrest (mit anschließendem konjugativem Metabolismus der Catechol-Zwischenprodukte durch Methylierung and Glucuronidierung); Oxidation am Pyrrolidinring; und Phenylhydroxylierung. Drei Metaboliten von Lasofoxifen wurden im Plasma nachgewiesen: das direkte Glucuronidkonjugat, das Glucuronid eines hydroxylierten Metabolits und das methylierte Catechol.

Die Bindungsaffinitäten der zirkulierenden Hauptmetaboliten von Lasofoxifen waren mindestens 31-fach bzw. 18-fach geringer als die von Lasofoxifen für den Östrogenrezeptor alpha bzw. den Östrogenrezeptor beta. Dies lässt darauf schließen, dass diese Metaboliten wahrscheinlich nicht zur pharmakologischen Wirkung von Lasofoxifen beitragen. Lasofoxifen wird primär mittels Oxidation durch multiple Cytochrom-P450-Isoenzyme einschließlich den CYPs 2D6 und 3A4 / 5 und mittels Konjugation aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Die scheinbare orale Clearance ( $CL / F$ ) von Lasofoxifen bei postmenopausalen Frauen beträgt etwa 6,6 l / h.

### Ausscheidung:

Lasofloxifen hat eine Halbwertszeit von etwa 6 Tagen. Lasofloxifen und seine Metaboliten werden primär über den Stuhl ausgeschieden; ein kleiner Teil wirkstoffverwandter Substanzen wird über den Harn ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung von C<sup>14</sup>-markiertem, gelösten Lasofloxifen an Menschen wurde etwa 72 % der radioaktiven Dosis am Tag 24 (etwa 66 % im Stuhl und 6 % im Urin) ausgeschieden. Weniger als 2 % der verabreichten Dosis erschienen als unverändertes Lasofloxifen im Urin.

#### Linearität / Nichtlinearität:

Lasofloxifen weist nach Verabreichung von Einmaldosen (bis zu 100 mg) und Mehrfachdosen (bis zu 20 mg einmal täglich) eine lineare Pharmakokinetik über einen breiten Dosisbereich auf. Die Steady-State-Pharmakokinetik von Lasofloxifen korreliert mit den Erwartungen basierend auf der Pharmakokinetik nach Einmalverabreichung.

Im Steady-State beträgt die Halbwertszeit von Lasofloxifen bei postmenopausalen Frauen etwa 6 Tage; dies führt zu leichten Schwankungen der Konzentrationen im Verlauf des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

#### Pädiatrie:

In einer pädiatrischen Population wurde die Pharmakokinetik von Lasofloxifen nicht untersucht.

#### Ältere Personen:

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in Bezug auf die Pharmakokinetik von Lasofloxifen in der Altersspanne 40 bis 80 Jahre. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung für FABLYN erforderlich.

#### Rasse:

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine erkennbaren Unterschiede der Lasofloxifen-Pharmakokinetik bei Gruppen ermittelt, die verschiedenen Rassen angehören. Diese Analyse bezog 2.049 postmenopausale Frauen ein, darunter 85,5 % weiße, 8,6 % hispanische, 3,4 % asiatische und 1,9 % afro-amerikanische Patientinnen. Die Ergebnisse einer Phase-1-Studie mit japanischen und weißen Frauen korrelierten mit dieser pharmakokinetischen Populationsanalyse und zeigten keinen erkennbaren Unterschied bei der Lasofloxifen-Pharmakokinetik dieser beiden Populationen.

#### Geschlecht:

Da FABLYN nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen angezeigt ist, wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Lasofloxifen nicht bestimmt.

#### Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion:

Lasofloxifen wurde als 0,25 mg Einmaldosis bei gesunden Personen und bei Personen mit leicht oder mäßig ausgeprägter Leberfunktionsstörung untersucht. Die Lasofloxifen-Exposition im Plasma war bei den gesunden Personen in etwa vergleichbar mit derjenigen bei den Personen mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klassifizierung A) und moderat erhöht (38 %) bei den Personen mit mäßig ausgeprägter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klassifizierung B) im Vergleich zu gesunden Personen. Diese Unterschiede werden als klinisch unbedeutend bewertet. Bei Patientinnen mit leicht oder mäßig ausgeprägter Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der FABLYN-Dosis erforderlich. Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

### Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Da weniger als 2 % Lasofoxifen im Urin als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden wird, wurde keine Studie bei Personen mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Lasofoxifen zwischen postmenopausalen Frauen mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von lediglich 32 ml / min und denen mit einer normalen Kreatinin-Clearance. Bei Patientinnen mit leicht oder mäßig ausgeprägter Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der FABLYN-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Lasofloxifen erwies sich in keiner der angewendeten Testreihen als genotoxisch. In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten ( $\geq 1$  mg / kg / Tag; 7-mal höhere systemische Exposition als nach humantherapeutischer Dosis von 0,5 mg / Tag basierend auf der Plasma-AUC) wurde bei männlichen Ratten eine erhöhte Häufigkeit von tubulären Nierenadenomen und Karzinomen und von Granulosazelltumoren der Ovarien bei den Weibchen festgestellt. Bei der entsprechenden 2-Jahresstudie an Mäusen ( $\geq 2$  mg / kg / Tag; geringere als die systemische Exposition nach humantherapeutischer Dosis von 0,5 mg / Tag basierend auf der Plasma-AUC) kam es zu einer erhöhten Häufigkeit von Nebennierenrindenadenomen und -karzinomen, Zwischenzelltumoren der Hoden, benignen und malignen Ovarialtumoren sowie von benignen, glandulären Uteruspolypen. Obwohl bei allen diesen Tumoren ein Nager-spezifischer hormoneller Mechanismus als Ursache angenommen wird, ist deren Bedeutung für den Menschen derzeit nicht bekannt. Die Daten aus den über 3 und 5 Jahre durchgeführten klinischen Studien am Menschen haben gezeigt, dass bei einer Behandlung mit Lasofoxifen die Krebshäufigkeit nicht höher ist als unter Placebo.

Lasofloxifen erwies sich bei der Ratte bis zu einer Dosis von 10 mg / kg (AUC etwa 53-mal höher als beim Menschen) oder beim Kaninchen bis zu einer Dosis von 3 mg / kg (unterhalb des systemischen Expositionsspiegels beim Menschen) als nicht teratogen. Erhöhte Inzidenzen von Analtresie, hypoplastischem Schwanz, Ödemen und Flexuren von Extremitäten bei Feten von trächtigen Ratten, die 100 mg / kg (AUC ca. 400-mal höher als beim Menschen) erhalten hatten, waren assoziiert mit erhöhter embryofetaler Letalität, sowie einer generalisierten Entwicklungsstörung. In Fertilitätsstudien an Ratten wurden geringe Wirkungen von Lasofoxifen auf die Fortpflanzungsfähigkeit der männlichen Tiere in Dosierungen von  $\geq 10$  mg / kg / Tag (AUC ca. 42-mal höher als beim Menschen) beobachtet, die sich als verminderter Kopulationsindex und einer geringeren Anzahl an Nidationen und gezeugten Föten äußerte. Bei den weiblichen Tieren hingegen kam es unter Gabe von  $\geq 0,01$  mg / kg / Tag (unterhalb des systemischen Expositionsspiegels beim Menschen) zur reduzierten Fruchtbarkeit und höheren Prä- und Post-Implantationsverlusten mit nachfolgend kleinerer Wurfgröße, sowie zu einer verlängerten Tragzeit. In einer Prä- und Postnatalstudie an Ratten verzögerte und / oder unterbrach Lasofoxifen in einer Dosierung von  $\geq 0,01$  mg / kg / Tag die Geburt, erhöhte die Mortalität der Jungtiere bei der Geburt, veränderte das Erreichen von Meilensteinen in der Entwicklung und reduzierte das Wachstum. Insgesamt stimmen die im Tiermodell festgestellten Wirkungen auf die Fortpflanzung und Entwicklung mit denen der Substanzklasse der SERM überein.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Lactose

Mikrokristalline Cellulose



Croscarmellose-Natrium

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Gelborange S, Aluminiumsalz (E110)

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Titandioxid (E 171)

Triacetin

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

FABLYN-Filmtabletten sind in PVC-Blisterpackungen mit einer Rückseite aus Aluminiumfolie oder in HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die mit Polyethylen / Aluminiumfolie ausgekleidet sind, erhältlich.

Die Blisterpackungen enthalten 7, 28 oder 30 Tabletten und die Flaschen enthalten 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

24. Februar 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Nicht zutreffend

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Deutschland

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass vor der Markteinführung alle potenziellen Verordner von FABLYN, sowie alle, die eine gynäkologische Ultraschalluntersuchung von Patientinnen, die mit FABLYN behandelt werden, veranlassen, Zugang zu einem Schulungsprogramm zur Risikoverminderung haben.

Das Schulungsprogramm soll mit identischem Inhalt in elektronischer und gedruckter Form vorliegen.

Die Programmmaterialien werden folgendermaßen verfügbar sein:

- Online
- Auf einer CD
- Gedruckt in Papierform

Das Programm wird die folgenden Kernaussagen beinhalten:

- FABLYN erhöht das Risiko einer venösen Thromboembolie.
- Strategien zur Verringerung des Risikos einer venösen Thromboembolie entsprechend der Fachinformation, einschließlich der Kontraindikation von FABLYN bei Patientinnen mit akuter oder in der Anamnese bekannter venöser Thromboembolie.
- FABLYN verursacht morphologische Veränderungen, speziell eine zystische Atrophie des Endometriums. Dies führt zu einer Zunahme der durchschnittlichen Dicke des Endometriums.

- Ausgehend von den Erfahrungen in klinischen Studien sind die morphologischen Veränderungen durch FABLYN gutartig und erfordern keine weiteren Untersuchungen, außer beim Auftreten von vaginalen Blutungen.
- Hinweise auf maßgebliche internationale Guidelines zur Überwachung der Gebärmutter.
- Die Notwendigkeit, beim Auftreten von unklaren Gebärmutterblutungen die Therapie mit FABLYN abzubrechen und nach den Ursachen zu forschen.

Das Programm wird den kompletten Text der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beinhalten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss darüber hinaus ein Schulungsprogramm für Pathologen anbieten. Dieses Programm sollte sich auf die Interpretation von Endometrium-Biopsien von Frauen konzentrieren, die mit FABLYN behandelt wurden. Es muss den maßgeblichen internationalen Richtlinien entsprechen und die in renommierten medizinischen Fachzeitschriften publizierten Erfahrungen widerspiegeln.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risk Management Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan festgelegten Studien und anderen Aktivitäten zur Pharmakovigilanz durchzuführen, wie sie in der Version 1.4 des Risk Management Plans (RMP) akzeptiert wurden und in Modul 1.8.2 im Zulassungsantrag beschrieben sind, sowie alle darauf folgenden Aktualisierungen des RMPs, die durch das CHMP genehmigt werden.

Entsprechend der CHMP Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use, muss der aktualisierte RMP zusammen mit dem nächsten Periodic Safety Update Report (PSUR) eingereicht werden.

Däüberhinaus muss ein aktualisierter RMP eingereicht werden,

- wenn neue Informationen vorliegen, die die aktuellen Sicherheitsangaben, den Pharmakovigilanz-Plan oder die Maßnahmen zur Risikoverminderung betreffen können,
- innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen (die Pharmakovigilanz oder Risikoverminderung betreffenden) Meilensteins,
- nach Aufforderung durch die EMEA.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR BLISTERPACKUNG (30 Filmtabletten)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Lasofoxifen[(S,S)-tartrat], entsprechend 500 Mikrogramm Lasofoxifen.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Versiegelte Originalschachtel

Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war.

**8. VERFALLDATUM**



Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

FABLYN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR BLISTERPACKUNG (7 Filmtabletten)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Lasofoxifen[(S,S)-tartrat], entsprechend 500 Mikrogramm Lasofoxifen.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Versiegelte Originalschachtel

Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

FABLYN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE FLASCHE (90 Filmtabletten)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Lasofoxifen[(S,S)-tartrat], entsprechend 500 Mikrogramm Lasofoxifen.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Versiegelte Originalschachtel

Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

FABLYN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR BLISTERPACKUNG (28 Filmtabletten)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Lasofoxifen[(S,S)-tartrat], entsprechend 500 Mikrogramm Lasofoxifen.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Versiegelte Originalschachtel

Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

FABLYN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

90 Filmtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER - 7 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eberth

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo

Di

Mi

Do

Fr

Sa

So

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER - 30 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eberth

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER - 28 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten

Lasofoxifen

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eberth

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo

Di

Mi

Do

Fr

Sa

So

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### FABLYN 500 Mikrogramm Filmtabletten Lasofoxifen

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist FABLYN und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von FABLYN beachten?
3. Wie ist FABLYN einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FABLYN aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST FABLYN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

FABLYN wird zur Behandlung von Osteoporose bei Frauen nach den Wechseljahren eingesetzt (postmenopausale Osteoporose), die zu Knochenbrüchen, insbesondere der Wirbel, der Hüfte und den Handgelenken, neigen. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) bezeichnet werden.

Bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose senkt FABLYN das Risiko von Wirbelsäulenbrüchen (Wirbelfrakturen) aber auch von Brüchen, außerhalb der Wirbelsäule (Nicht-Wirbelfrakturen), jedoch nicht von Brüchen der Hüfte.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON FABLYN BEACHTEN?**

**FABLYN darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Lasofoxifen oder einen der sonstigen Bestandteile von FABLYN sind.
- wenn Sie gegenwärtig Blutgerinnsel z. B. in den Venen, der Lunge oder den Augen (eine tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Netzhautvenenthrombose) haben oder früher einmal hatten.
- wenn Sie eine Scheidenblutung haben. Diese muss von Ihrem Arzt untersucht werden, **bevor die Behandlung begonnen wird.**
- wenn Sie noch schwanger werden könnten.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von FABLYN ist erforderlich,**

- **wenn Sie eine Zeit lang nicht mobil sind**, also z. B. ins Krankenhaus aufgenommen werden müssen oder im Bett bleiben müssen, während Sie sich von einer Operation oder Erkrankung

erholen, da dies Ihr Risiko für Blutgerinnsel erhöhen kann (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Netzhautvenenthrombose). **Ihr Arzt kann empfehlen, dass Sie die Behandlung mindestens 3 Wochen vorher beenden.** Sobald Sie Ihre Beweglichkeit zurückgewonnen haben, kann, in Absprache mit Ihrem Arzt, die Behandlung mit FABLYN wieder aufgenommen werden.

- wenn Sie FABLYN einnehmen, sollten Sie bei langen Reisen umhergehen oder Ihre Beine und Füße regelmäßig bewegen. Dies ist deshalb sinnvoll, weil durch langes Sitzen in einer bestimmten Position die Blutzirkulation gestört werden kann, wodurch sich bei Ihnen die Gefahr von Blutgerinnseln erhöhen kann.

Es ist unwahrscheinlich, dass FABLYN eine Scheidenblutung auslöst. Daher handelt es sich bei jeder Scheidenblutung, die Sie während der Einnahme von FABLYN bekommen, um ein unerwartetes Ereignis, das Sie von Ihrem Arzt abklären lassen sollten.

Aus folgenden Gründen könnte dieses Arzneimittel für Sie ungeeignet sein. **Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie mit der Einnahme von FABLYN beginnen,**

- wenn Sie Brustkrebs haben oder hatten.
- wenn Sie eine unerklärliche Veränderung der Brust bemerken.
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden.

#### **Bei Einnahme von FABLYN mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Wenn Sie eine Östrogenersatztherapie (ERT) oder Hormonersatztherapie (HRT) einnehmen, eignet sich FABLYN möglicherweise nicht für Sie.

#### **Bei Einnahme von FABLYN zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von FABLYN ist unabhängig von der Aufnahme von Nahrung und Getränken möglich.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

FABLYN darf ausschließlich von Frauen nach der letzten Regelblutung (Menopause) eingenommen werden; es darf nicht von Frauen verwendet werden, die noch schwanger werden können.

Nehmen Sie FABLYN nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen, da es in die Muttermilch ausgeschieden werden könnte.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Ein Einfluss von FABLYN auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht bekannt.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von FABLYN**

FABLYN enthält Lactose. Bitte nehmen Sie FABLYN daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. WIE IST FABLYN EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie FABLYN immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die übliche Dosis ist eine Tablette täglich.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen. Sie können sie mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Wenn Sie möchten, können Sie die Tablette mit Wasser oder einem anderen Getränk Ihrer Wahl einnehmen.

Falls Sie zu wenig Calcium und Vitamin D täglich zu sich nehmen, kann Ihr Arzt Ihnen auch zu einer Nahrungsergänzung während der Behandlung mit FABLYN raten.

**Wenn Sie eine größere Menge von FABLYN eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**Wenn Sie die Einnahme von FABLYN vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie Ihre nächste Tablette ein und machen Sie weiter wie zuvor.

**Wenn Sie die Einnahme von FABLYN abbrechen**

Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie die Einnahme von FABLYN abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. ELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann FABLYN Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen, die in Studien auftraten, waren leicht ausgeprägt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: tritt bei mehr als 1 Behandelten von 10 auf
- Häufig: tritt bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auf
- Gelegentlich: tritt bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auf
- Selten: tritt bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auf
- Sehr selten: tritt bei weniger als 1 Behandelten von 10.000 auf
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

**Sehr häufige Nebenwirkungen:**

- Muskelkrämpfe

**Häufige Nebenwirkungen:**

- Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush)
- Verstopfung
- Druck im Unterbauch
- Scheidenausfluss
- Übermäßiges Schwitzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen:**

- Harnwegsinfektion, Brennen beim Wasserlassen, Harndrang, Harninkontinenz
- Bauchschmerzen oder Druck im Bauch, Rückenschmerzen, Schmerzen im Nacken, in den Gelenken oder in der Brust
- Müdigkeit, ungewöhnliche oder übermäßige Blutungen, meist aus der Nase
- Diabetes (typische Beschwerden sind übermäßiger Durst, häufiges Wasserlassen)
- Brennen, Schwindelgefühl, Empfindungsstörung, Gedächtnisstörung, Störung oder teilweiser Verlust der Beweglichkeit eines Körperglieds, Kopfschmerzen, Syndrom der ruhelosen Beine (unwiderstehlicher Drang, die Beine zu bewegen, um unangenehme oder ungewohnte Gefühle abzustellen)
- Ungewöhnlicher oder unregelmäßiger Herzschlag, erhöhte Herzfrequenz
- Schwellung der Hände, Arme, Füße oder Beine, Gliederschmerzen
- Husten, Atembeschwerden, verstopfte Nase, laufende Nase
- Trockener Mund, Blähungen (übermäßige Menge an Luft oder Gasen im Magen oder Darm), Magenschmerzen
- Trockenes Auge, Haarausfall, Hautausschlag, Nachtschweiß, Juckreiz, Hitzegefühl, Gewichtszunahme
- Verhärtung der Brust, Brustschmerzen, Scheidenblutung, Juckreiz an den Geschlechtsorganen

#### **Seltene Nebenwirkungen:**

- Ohren-, Augen-, Atemwegs- oder Hautinfektion, Durchfall, Blut im Stuhl
- Appetitveränderung
- Ungewöhnliche Träume, Stimmungsschwankungen
- Schwindelgefühl, verändertes Geschmackempfinden, Krampfanfälle, Migräne, Schwäche der Arme und Beine, Ischialgie (Schmerzen im unteren Rücken, im Gesäß und / oder in verschiedenen Bereichen des Beines und Fußes, in der Regel auf einer Körperseite)
- Sehstörung, Augenschmerzen, juckende Augen, geschwollene Augenlider, Rötung der Augen, Ohrenschmerzen
- Schädigungen der Lippen, Veränderung der Verdauungsgewohnheiten, Schluckbeschwerden, Geschwüre im Mund, Sodbrennen, Schmerzen im Mund, Schmerzen am Anus
- Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und Augen), Veränderungen in Leberfunktionstests
- Trockene Haut, ungewöhnliche Haarstruktur, Veränderungen der Nägel, Hautausschlag, Dunklerwerden der Haut, veränderte Form der Finger, Hautschädigung
- Schmerzhaftes Wasserlassen, Blut im Urin
- Brustausfluss, Knoten in der Brust, Scheidenschmerz, Krampfadern
- Verminderter Puls in den Füßen, Blutergüsse

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

#### **5. WIE IST FABLYN AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach "Verw. bis" oder auf dem Flaschenetikett und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. angegebenes Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.



## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was FABLYN enthält

- Der Wirkstoff ist Lasofoxifen. Eine Filmtablette enthält Lasofoxifen[(S,S)-tartrat] entsprechend 500 Mikrogramm Lasofoxifen.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose; mikrokristalline Cellulose; Croscarmellose-Natrium; hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat; Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110); Hypromellose; Lactose-Monohydrat; Titandioxid (E 171) und Triacetin.

### Wie FABLYN aussieht und Inhalt der Packung

FABLYN Tabletten sind dreieckige, pfirsichfarbene Filmtabletten, gekennzeichnet mit „Pfizer“ auf der einen und „OPR 05“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten gibt es in Blisterpackungen mit 7, 28 oder 30 Tabletten und in Flaschen mit 90 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Der pharmazeutischer Unternehmer ist Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Deutschland.

Der Hersteller ist Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Straße 35, 89257 Illertissen, Deutschland.

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/YYYY}**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.