

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes Comprimés pelliculés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient du tartrate de lasofoxifène, équivalent à 500 microgrammes de lasofoxifène.

Excipient: Chaque comprimé pelliculé contient 71,34 mg de lactose..

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés triangulaires de couleur pêche portant la mention « Pfizer » gravée sur une face et « OPR 05 » sur l'autre face.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

FABLYN est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à haut risque de fractures. Une diminution significative de l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée (voir rubrique 5.1).

Lors du choix de l'instauration d'un traitement par FABLYN ou d'autres traitements, y compris les estrogènes, chez une femme ménopausée, il convient de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur les tissus utérins et mammaires et les risques et bénéfices cardiovasculaires (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Adultes (femmes ménopausées) :

La posologie recommandée est de un comprimé de 500 µg par jour.

Le comprimé peut être pris à tout moment de la journée, associé ou non à la prise d'aliments ou de boissons.

Une supplémentation en calcium et/ou vitamine D doit être ajoutée au régime si l'apport quotidien est insuffisant. Chez la femme ménopausée, les besoins journaliers sont d'environ 1 500 mg de calcium élémentaire. L'apport de vitamine D recommandé est de 400 à 800 UI par jour.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans :

FABLYN n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans puisque ce médicament est destiné à être utilisé uniquement chez la femme ménopausée. Par conséquent la sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.2).

#### Femmes âgées (à partir de 65 ans) :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées (voir rubrique 5.2)

#### Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité du lasofoxifène n'ont pas été évaluées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique avec des tests de la fonction hépatique > 1,5 limite supérieure de la normale (LSN), en conséquence FABLYN doit être utilisé avec prudence chez ces patientes.

#### Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité du lasofoxifène n'ont pas été évaluées chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère ; en conséquence FABLYN doit être utilisé avec prudence chez ces patientes.

Du fait de la nature chronique du processus pathologique, FABLYN est destiné à un traitement au long cours (voir rubrique 5.1).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Événements thromboemboliques veineux ou antécédents d'événements thromboemboliques veineux , incluant thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne.

Saignements utérins inexplicables.

Grossesse et allaitement : FABLYN ne doit être utilisé que chez la femme ménopausée. Le lasofoxifène ne doit pas être administré aux femmes en âge de procréer ou aux femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Dans les études cliniques, les femmes traitées par FABLYN ont eu un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) par rapport au placebo. D'autres événements thromboemboliques veineux peuvent également survenir. Un événement moins grave, la thrombophlébite superficielle, a également été rapporté plus fréquemment avec FABLYN qu'avec le placebo. Le rapport bénéfice risque doit être pris en compte chez les patientes présentant un risque d'accidents thromboemboliques veineux, quelle qu'en soit l'étiologie (voir rubriques 4.3 et 4.8). L'immobilisation augmentant le risque d'événements thromboemboliques veineux, indépendamment du traitement, le traitement par FABLYN doit être interrompu au moins 3 semaines avant une immobilisation prolongée et pendant celle-ci (par exemple en cas de récupération postopératoire, d'alitement prolongé) et le traitement ne sera repris que lorsque la patiente aura récupéré totalement la déambulation. De plus, il convient de recommander aux patientes traitées par FABLYN de bouger régulièrement pendant un long voyage.

Tout saignement vaginal inexpliqué doit être examiné de façon appropriée. L'incidence d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre était comparable dans les groupes ayant reçu FABLYN ou le placebo (voir rubrique 5.1)

Le lasofoxifène a été associé à des effets bénins sur l'endomètre. Ces effets incluent, chez certaines patientes : une légère augmentation de l'incidence des saignements vaginaux ainsi qu'une modification kystique de l'endomètre visible à l'échographie et une atrophie kystique bénigne à l'histologie (une variante de l'endomètre atrophique). Ces découvertes kystiques contribuaient à une augmentation d'environ 1,5 mm de l'épaisseur moyenne de l'endomètre. En raison de ces effets bénins, les examens de diagnostic utérin ont été plus nombreux chez les patientes traitées par FABLYN que chez les patientes sous placebo dans l'étude PEARL (voir rubrique 5.1). Néanmoins, en pratique clinique, ces observations bénignes ne justifient pas d'autres examens chez les femmes qui ne présentent pas de saignements vaginaux (conformément aux recommandations pour les femmes ménopausées), puisque les risques des interventions utérines diagnostiques chez des femmes asymptomatiques surpassent les bénéfices. L'anatomo-pathologiste doit être informé de l'historique d'utilisation du lasofoxifène lors de l'analyse histologique de l'endomètre, pour s'assurer du bon diagnostic de l'atrophie kystique bénigne lorsqu'elle est présente.

La co-administration de FABLYN et d'estrogènes systémiques ou d'un traitement hormonal n'a pas été étudiée et l'utilisation concomitante de FABLYN avec des estrogènes systémiques est donc déconseillée.

FABLYN n'a pas été étudié chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein. Il n'existe pas de données sur son administration concomitante de FABLYN avec des agents utilisés dans le traitement du cancer du sein à un stade précoce ou avancé. Par conséquent, FABLYN ne doit être utilisé dans le traitement de l'ostéoporose qu'après la fin du traitement du cancer du sein, y compris d'un traitement adjuvant.

Toute anomalie mammaire inexpliquée survenant pendant le traitement par FABLYN doit être examinée. FABLYN ne supprime pas le risque de cancer du sein (voir rubrique 5.1).

FABLYN peut majorer l'incidence de bouffées vasomotrices et il n'est pas efficace pour réduire les bouffées vasomotrices associées au déficit estrogénique. Chez certaines patientes asymptomatiques, des bouffées vasomotrices peuvent survenir au début du traitement.

Des données cliniques limitées suggèrent que chez les patientes ayant un historique d'hypertriglycémie induite par les œstrogènes oraux ( $> 5,6$  mmol/l), le lasofoxifène peut être associé à une augmentation marquée des triglycérides sériques. Les triglycérides sériques doivent être suivis chez les patientes avec ces antécédents médicaux lorsqu'elles prennent du lasofoxifène.

Le lasofoxifène est fortement lié aux protéines, est majoritairement éliminé par métabolisme et subit vraisemblablement un cycle entéro-hépatique (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité du lasofoxifène n'ont pas été évaluées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique avec des tests de la fonction hépatique supérieurs  $> 1,5$  LSN ; en conséquence FABLYN doit être utilisé avec prudence chez ces patientes.

La sécurité et l'efficacité de FABLYN n'ont pas été évaluées chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère ; en conséquence FABLYN doit être utilisé avec prudence chez ces patientes (voir rubriques 4.2 et 5.2).

FABLYN contient du lactose. Les patientes atteintes de maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Du fait de l'absence d'effets cliniquement pertinents de la cholestyramine (résine échangeuse d'anions), du fluconazole (inhibiteur du CYP2C9), du kétoconazole (inhibiteur des CYP3A4/5) et de la paroxétine (inhibiteur du CYP2D6) sur la pharmacocinétique du lasofoxifène, il est peu probable que les autres résines échangeuses d'anions et les autres inhibiteurs de ces isoenzymes du CYP entraînent des modifications cliniquement significatives de l'exposition à FABLYN et aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

La clairance du lasofoxifène peut être augmentée chez les patientes traitées de manière chronique par des inducteurs du CYP3A4 et UGT (par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques et le millepertuis) ce qui conduit à une diminution des concentrations à l'équilibre et peut mener à une diminution de l'efficacité.

*Kétoconazole* - Le kétoconazole, un inhibiteur puissant des CYP3A4/5, a augmenté de 20 % l'exposition systémique du lasofoxifène, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

*Paroxétine* - La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a augmenté de 35 % l'exposition systémique du lasofoxifène, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

*Inhibiteurs de la pompe à protons* – Des données sur les effets de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et du lasofoxifène ne sont pas disponibles, ainsi, l'utilisation de ces agents avec le lasofoxifène doit être envisagé avec prudence.

Lors d'études cliniques, le lasofoxifène n'a pas modifié le métabolisme du dextrométhorphan (un substrat du CYP2D6) et de la chlorzoxazone (un substrat du CYP2E1) ou la pharmacocinétique de la warfarine (un substrat du CYP2C9), de la méthylprednisolone (un substrat du CYP3A4) ou de la digoxine (un substrat de la glycoprotéine-P MDR1). Par conséquent, FABLYN est peu susceptible de modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont éliminés par métabolisme via ces isoenzymes du CYP ou transportés par la glycoprotéine-P MDR1.

*Warfarine* - Le lasofoxifène n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la R warfarine et de la S warfarine. Après administration d'une dose unique de warfarine avec le lasofoxifène, l'Aire Sous la Courbe (ASC) de l'INR (rapport normalisé international) moyen et la valeur maximale de l'INR ont été diminuées de 8 % et 16 % respectivement par rapport à l'administration de warfarine seule. Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

##### Grossesse:

FABLYN ne doit être utilisé que chez la femme ménopausée. FABLYN ne doit pas être administré aux femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.3). Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du lasofoxifène chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

##### Allaitement:

FABLYN ne doit être utilisé que chez la femme ménopausée. FABLYN ne doit pas être pris durant l'allaitement (voir rubrique 4.3). On ne sait pas si le lasofoxifène est excrété dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont montré une excrétion du lasofoxifène dans le lait.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

FABLYN n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

La sécurité de FABLYN dans le traitement de l'ostéoporose a été évaluée dans une vaste étude internationale (8556 patientes) de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de prévention de fractures (l'étude PEARL). La durée du traitement chez les femmes ménopausées a été de 60 mois ; 2 852 patientes ont été randomisées dans le groupe FABLYN et 2 852 dans le groupe placebo.

Dans cette étude, 12,9% des patientes traitées par FABLYN et 12,3 % des patientes sous placebo ont interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables.

*Evènements thromboemboliques veineux (ETE veineux):* Les effets indésirables les plus graves associés à FABLYN ont été les ETE veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne). Sur les 5 ans de suivi, 37 patientes traitées par FABLYN (1,3%, ou 2,90 pour 1000 patients-années) ont présenté un ETE veineux versus 18 patientes sous placebo (0,6%, ou 1,41 pour 1000 patients-années) et le risque relatif a été de 2,06 (IC à 95 % : 1,17 3,61).

Comme observé avec d'autres Modulateurs Sélectif des Récepteurs aux Estrogènes (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM), une légère diminution (approximativement 4%) du nombre de plaquettes a été observée chez les patients traitées par le lasofoxifène dans l'étude PEARL.

Les effets indésirables fréquents considérés comme liés au traitement par FABLYN ont été des spasmes musculaires, des bouffées vasomotrices et des pertes vaginales. Des spasmes musculaires ont été rapportés chez environ 1 patiente sur 9. Des bouffées vasomotrices ont été décrites chez environ 1 patiente sur 11 et elles ont été observées plus fréquemment pendant les six premiers mois de traitement. Des pertes vaginales ont été rapportées chez environ 1 patiente sur 26.

La sécurité de FABLYN dans le traitement de l'ostéoporose a également été évaluée dans une étude de phase II contrôlée contre placebo menée chez des femmes japonaises, coréennes et taiwanaises. La durée du traitement chez les femmes ménopausées a été de 12 mois ; 124 patientes ont reçu FABLYN et 125 le placebo. Dans cette étude, 3,2% des patientes traitées par FABLYN et 8,0 % des patientes sous placebo ont interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables.

Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus dans les deux études cliniques du traitement de l'ostéoporose à une incidence plus élevée qu'avec le placebo.

La plupart des effets indésirables observés pendant les études ont été discrets et en général n'ont pas imposé l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont présentés par classe système/organe et fréquence (très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) et rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )). Au sein de chaque classe système/organe et groupe de fréquence, les effets indésirables ne sont pas présentés en ordre décroissant de gravité, mais par ordre alphabétique.

**Tableau 1. Effets indésirables observés dans les études cliniques du traitement de l'ostéoporose contrôlées contre placebo chez plus de patientes traitées par FABLYN que de patientes sous placebo**

<b>Infections et infestations</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Candidose vaginale, infection des voies urinaires, infection vaginale, vulvovaginite
<i>Rare:</i>	Arthrite infectieuse, bronchite, candidose génitale, cellulite, cervicite, diverticulite, furoncle, herpès ophtalmique, impétigo, infection fongique, labyrinthite, pyélonéphrite, pyométrie
<b>Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Fibrome, fibromyome utérin
<i>Rare:</i>	Fibrome du sein, hémangiome, léiomyome, leucémie lymphocytaire chronique, myélome multiple, naevus mélanocytaire, néoplasme, néoplasme endométrial, néoplasme génital, néoplasme hépatique malin, néoplasme mammaire bénin, tumeur parathyroïdienne bénigne
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Anémie, macrocytose, thrombocytopenie
<i>Rare:</i>	Anémie mégaloblastique, hypochromasie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
<i>Rare:</i>	Allergies saisonnières
<b>Affections endocriniennes</b>	
<i>Rare:</i>	Hyperparathyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Diabète
<i>Rare:</i>	Anorexie, augmentation de l'appétit, diabète de type 2, hypertriglycéridémie, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte d'appétit, tétanie
<b>Affections psychiatriques</b>	
<i>Rare:</i>	Rêves anormaux, troubles cyclothymiques
<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Céphalées, infarctus cérébral, sensation de brûlure, syndrome des jambes sans repos
<i>Rare:</i>	Amnésie, céphalées vasculaires, compression nerveuse, démence de type Alzheimer, dysgueusie, épilepsie, hydrocéphalie, hypogueusie, maladie du motoneurone, migraine, migraine avec aura, parésie, présyncope, sciatique, troubles de la mémoire, vertiges orthostatiques
<b>Affections oculaires</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Sécheresse oculaire
<i>Rare:</i>	Aphaquie, chorioretinopathie, décollement de la rétine, dégénérescence maculaire, diminution de l'acuité visuelle, hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, hyperémie conjonctivale, hyperémie oculaire, kératoconjonctivite sèche, œdème des paupières, prurit oculaire, pupilles inégales, rétinopathie, troubles vasculaires rétiniens, troubles visuels
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
<i>Rare:</i>	Gêne auriculaire, troubles de l'oreille interne, vertiges de position
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Palpitations, tachycardie
<i>Rare:</i>	Arrêt sinusal, cardiomégalie, cœur pulmonaire, extrasystoles supraventriculaires, insuffisance cardiaque, insuffisance tricuspidienn
<b>Affections vasculaires</b>	

<i>Fréquent</i>	Bouffées vasomotrices
<i>Peu fréquent :</i>	Phlébite, rougeurs, stase veineuse, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse profonde
<i>Rare:</i>	Anévrysme aortique, claudication intermittente, embolie, hématome, hémorragie, lymphostase, maladie artérielle occlusive, sténose vasculaire, thrombose, thrombose veineuse, thrombose veineuse périphérique, troubles capillaires
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Embolie pulmonaire, rhinite allergique, toux
<i>Rare:</i>	Bronchopneumopathie chronique obstructive, granulome pulmonaire, rhinite vasomotrice
<b>Affections gastro intestinales</b>	
<i>Fréquent</i>	Constipation
<i>Peu fréquent :</i>	Douleurs abdominales, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, flatulences, gastrite, sécheresse buccale, syndrome du côlon irritable
<i>Rare:</i>	Chéilélite, chéilose, douleur buccale, duodénite, dysphagie, fissure anale, gêne gastrique, hernie inguinale, oesophagite, polypes gastriques, polype rectal, rectocolite hémorragique, sensibilité abdominale, spasme anal, ulcération buccale, ulcère rectal, ulcère duodéal
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Cholélithiase, stéatose hépatique
<i>Rare:</i>	Affection hépatique, calculs biliaires, cholécystite, hépatite, ictère
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	
<i>Fréquent</i>	Hyperhidrose
<i>Peu fréquent :</i>	Alopécie, érythème, prurit, sueurs nocturnes
<i>Rare:</i>	Acné rosacée, affections des ongles, angio œdème, éruption maculo papulaire, éruption pruritique, hyperpigmentation cutanée, irritation cutanée, lésion cutanée, modifications de la texture des cheveux, œdème cutané, onychoclasie, prurit généralisé, réaction de photosensibilité, sécheresse cutanée, urticaire
<b>Affections musculo squelettiques et systémiques</b>	
<i>Très fréquent</i>	Spasmes musculaires
<i>Peu fréquent :</i>	Cervicalgies, dorsalgies, douleurs des extrémités
<i>Rare:</i>	Arthropathie, bursite, clonies, coccydynie, contractures des extrémités, contractures musculaires, costochondriyte, dactylite, douleurs dans les mâchoires, exostose, gêne musculo squelettique, hémarthrose, hippocratisme digital, périarthrite, polyarthrite rhumatoïde, raideur articulaire, syndrome de la coiffe des rotateurs, ténosynovite
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Affection urétrale, incontinence urinaire, nocturie, pollakiurie, urgence mictionnelle
<i>Rare:</i>	Affection des voies urinaires, calculs vésicaux, hémorragie urétrale, hypercalciurie, néphrosclérose, polype vésical, vessie hypertonique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
<i>Fréquent</i>	Affections endométriales, cystocèle, hypertrophie de l'endomètre* (épaisseur endométriale à l'échographie), pertes vaginales, polype utérin, troubles vaginaux
<i>Peu fréquent :</i>	Affections du col de l'utérus, colpocèle, douleurs mammaires, dysplasie cervicale, érosion du col de l'utérus, hémorragies génitales, hémorragie postménopausique, hémorragie vaginale,

	hydrométrie, hyperplasie de l'endomètre* (selon les rapports des investigateurs), induration mammaire, métrorragie, troubles mammaires, pertes génitales, polype cervical, prolapsus utérin, prolapsus vaginal, prurit vulvo-vaginal, rectocèle
<i>Rare:</i>	Adénomyose, affections mamillaires, affections vulvaires, congestion de la paroi vaginale, douleur mamillaire, douleur vaginale, écoulements mammaires, engorgement mammaire, érosion vaginale, fibrose mammaire, hémorragie utérine, hypertrophie du clitoris, inflammation vaginale, kyste des annexes de l'utérus, kyste de la trompe de Fallope, lacération périnéale, masse des annexes de l'utérus, masse utérine, métaplasie malpighienne du col de l'utérus, prurit génital, varices vulvaires
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>	
<i>Rare:</i>	Malformation veineuse
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
<i>Fréquent</i>	Réponse thérapeutique inattendue
<i>Peu fréquent :</i>	Douleur thoracique, fatigue, œdème périphérique, sensation de chaleur
<i>Rare:</i>	Gêne thoracique, hyperthermie, inflammation, masse, œdème, polype, sensation pseudo ébrieuse
<b>Investigations</b>	
<i>Fréquent</i>	Élévation de l'aspartate aminotransférase
<i>Peu fréquent :</i>	Anomalies du frottis cervical, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la glycémie, élévation des transaminases, prise de poids
<i>Rare:</i>	Anomalies à l'échographie mammaire, anomalies à l'échographie ovarienne, anomalies de la radiographie thoracique, anomalies de l'onde T à l'ECG, augmentation de la triglycéridémie, augmentation des lipoprotéines de faible densité, créatinémie anormale, diminution de l'albuminémie, diminution de la densité osseuse, diminution des lipoprotéines de haute densité, diminution du nombre de plaquettes, diminution du pouls pédieux, élévation de la 5' nucléotidase, élévation des gamma glutamyltransférases, positivité à l'antigène de surface de l'hépatite B, présence de sang dans les urines
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
<i>Rare:</i>	Excoriation, fracture dentaire, fracture rachidienne, fracture des vertèbres thoraciques, lésion génitale, lésion d'un membre, lésion squelettique, lésion des tissus mous

\* L'hypertrophie de l'endomètre est un terme du dictionnaire MedDRA qui désigne la présence d'une épaisseur endométriale à l'échographie.

\*\* Les événements d'hyperplasie de l'endomètre étaient basés sur les rapports des investigateurs et non sur les observations histopathologiques et ils ne nécessitaient pas de confirmation histologique.

#### 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage par FABLYN n'a été rapporté.

Le lasofoxifène a été administré à des femmes ménopausées sous forme de doses uniques allant jusqu'à 100 mg (soit 200 fois la dose unitaire recommandée) et de doses répétées allant jusqu'à 10 mg/jour (soit 20 fois la dose recommandée) pendant des durées allant jusqu'à un an, sans réactions indésirables graves dose dépendantes.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à FABLYN. En cas de surdosage, une prise en charge générale doit être instaurée en fonction des signes et symptômes de la patiente.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), code ATC: {not yet assigned}

La diminution du taux d'estrogènes après la ménopause ou après une ovariectomie entraîne une accélération de la perte osseuse due à une augmentation du remodelage osseux, dans lequel la résorption osseuse excède la formation osseuse. L'augmentation du remodelage entraîne une accélération de la perte osseuse, parce que l'augmentation compensatoire de la formation osseuse n'est pas suffisante pour compenser l'augmentation de la résorption osseuse. Chez certaines femmes, ces modifications peuvent entraîner une diminution de la masse osseuse, une ostéoporose et un risque accru de fractures, notamment de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet. Les fractures vertébrales sont le type le plus fréquent de fracture ostéoporotique chez les femmes ménopausées.

Le lasofoxifène est un SERM dont les effets biologiques sont dus en grande partie à la liaison aux récepteurs aux estrogènes. Cette liaison entraîne l'activation de certaines voies estrogéniques et le blocage d'autres voies. Le lasofoxifène exerce des effets spécifiques au tissu et à la cellule dans les tissus sensibles aux estrogènes.

Les données cliniques indiquent que FABLYN possède un effet agoniste de type estrogénique sur le tissu osseux et un effet antagoniste sur le tissu mammaire. Les effets de FABLYN sur le tissu osseux sont mis en évidence par les réductions des taux sériques et urinaires des marqueurs du remodelage osseux, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) et la diminution de l'incidence de fractures.

Effets sur le squelette :

#### *Remodelage osseux*

Dans les études du traitement de l'ostéoporose, FABLYN a induit une diminution régulière, statistiquement significative, de la résorption et de la formation osseuses, ce qui se traduit par des modifications des marqueurs sériques et urinaires du remodelage osseux (par exemple, le téléopeptide C et les marqueurs de la formation osseuse : ostéocalcine, propeptide N terminal du procollagène de type 1 et phosphatase alcaline osseuse). La diminution des marqueurs du remodelage osseux a été évidente après trois mois de traitement et elle a persisté pendant toute la période d'observation de 36 mois dans une sous étude de l'étude PEARL.

#### *Résultats à 5 ans de la vaste étude internationale de prévention des fractures(PEARL)*

Les effets de FABLYN sur l'incidence de fractures (Tableau 2) ont été évalués pendant 5 ans, et la DMO et les biomarqueurs osseux ont été évalués pendant trois ans chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose dans l'étude PEARL. La population étudiée était composée de 8 556 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, définie comme une DMO faible (DMO vertébrale ou de la hanche inférieure d'au moins 2,5 écarts types en dessous de la valeur moyenne pour des femmes jeunes en bonne santé). L'âge médian des femmes incluses dans l'étude était de 67 ans (intervalle : 59 à 80) et le délai médian depuis la ménopause était de 20 ans. Toutes les femmes de l'étude ont reçu du calcium (1 000 mg/jour) et de la vitamine D (400 800 UI/jour).

**Tableau 2. Incidence de fractures sur 5 ans chez des femmes ménopausées**

	FABLYN	Placebo	Réduction relative du risque (IC à 95 %) versus placebo

Nouvelles fractures vertébrales radiologiques Pourcentage de patientes présentant une nouvelle fracture	n=2748 5,6%	n=2744 9,3%	41% <sup>a</sup> (28%, 52%)
Nouvelles fractures vertébrales radiologiques chez les patientes ayant ≥ 1 fracture à l'inclusion Pourcentage de patientes présentant une nouvelle fracture	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% <sup>b</sup> (21%, 57%)
Nouvelles fractures vertébrales radiologiques chez les patientes n'ayant pas de fracture à l'inclusion Pourcentage de patientes présentant une nouvelle fracture	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% <sup>c</sup> (23%, 55%)
Fractures non vertébrales Pourcentage de patientes présentant une fracture non vertébrale	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% <sup>d</sup> (9%, 36%)
Toutes fractures cliniques Pourcentage de patientes présentant une fracture clinique	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% <sup>e</sup> (12%, 36%)
Abréviations : n = nombre de patientes ; IC = intervalles de confiance <sup>a</sup> p < 0,0001; <sup>b</sup> p = 0,0004; <sup>c</sup> p = 0,0002; <sup>d</sup> p = 0,0020; <sup>e</sup> p = 0,0004			

#### *-Fractures vertébrales radiologiques*

FABLYN a réduit significativement l'incidence de nouvelles fractures vertébrales radiologiques (à l'exclusion de l'aggravation de fractures antérieures) de 9,3 % pour le placebo à 5,6 % pour FABLYN (réduction du risque relatif = 41 %, p < 0,0001). Cette diminution a été observée pendant la première année et elle s'est maintenue pendant 5 ans.

Chez les femmes présentant une fracture vertébrale à l'inclusion, FABLYN a réduit significativement l'incidence de nouvelles fractures vertébrales radiologiques, de 14,2 % pour le placebo à 8,7 % pour FABLYN (réduction du risque relatif = 42 %, p = 0,0004). Chez les femmes ne présentant pas de fracture vertébrale à l'inclusion, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales radiologiques a été réduite significativement, de 7,4 % pour le placebo à 4,4 % pour FABLYN (réduction du risque relatif = 41 %, p = 0,0002).

Le nombre de femmes présentant plusieurs fractures vertébrales radiologiques a été significativement plus faible dans le groupe FABLYN que dans le groupe placebo pendant les cinq ans de traitement (p < 0,0001).

L'incidence de fractures vertébrales modérées ou sévères (déterminées à l'aide de l'échelle de Genant) a été significativement plus faible chez les femmes traitées par FABLYN que chez les femmes ayant reçu le placebo (5,2 % des femmes ayant reçu le placebo versus 3,3 % des femmes traitées par FABLYN ; p = 0,0006).

#### *-Fractures non vertébrales*

FABLYN a réduit significativement l'incidence de fractures non vertébrales de 10,4 % pour le placebo à 8,1 % pour FABLYN (réduction du risque relatif = 24 %, p = 0,0020). Cette réduction a été observée pendant la première année et elle s'est maintenue pendant 5 ans. La réduction de l'incidence de fractures non vertébrales a également été observée chez les femmes ménopausées présentant une ostéoporose sévère (définie, à l'inclusion, comme un score T de la DMO du rachis lombaire ≤ 2,5 + une fracture ou un score T de la DMO ≤ 3) (p = 0,0183).

### *-Toutes fractures cliniques*

FABLYN a réduit significativement l'incidence de toutes les fractures cliniques de 12,1 % pour le placebo à 9,3 % pour FABLYN (réduction du risque relatif = 25 %,  $p = 0,0004$ ). Cette réduction a été observée pendant la première année et elle s'est maintenue pendant 5 ans.

### *-Densité minérale osseuse*

Dans une sous étude de trois ans de l'étude PEARL ( $n = 760$ ), FABLYN a augmenté significativement la DMO après 3 ans de traitement (par rapport au placebo) du rachis lombaire (3,3 %), de la hanche totale (3,0 %), du col du fémur (3,3 %), du grand trochanter (3,6 %), de la région intertrochantérique (2,6 %), du triangle de Ward (5,9 %) et de l'avant bras (1,8 %). FABLYN a également augmenté significativement la teneur minérale osseuse (TMO) du corps total par rapport au placebo à trois ans. Des augmentations significatives de la DMO au niveau du rachis lombaire et de la hanche totale ont été observées dès le 3ème mois.

Une analyse a été effectuée sur les patientes qui étaient adressées à leur médecin pour envisager un traitement de l'ostéoporose avec un autre médicament si l'une des conditions suivantes était observée : a) Perte de DMO  $\geq 7$  % au rachis lombaire ou  $\geq 10$  % au col du fémur au 12ème mois ; b) perte de la DMO  $\geq 11$  % au rachis lombaire ou  $\geq 14$  % au col du fémur au 24ème mois ; c)  $\geq 2$  fractures vertébrales radiologiques pendant l'étude au 24ème mois. Ces cas ont été significativement moins fréquents dans le groupe FABLYN (0,9 %) que dans le groupe placebo (3,3 %).

### *Résultats de l'étude d'un an chez des patientes asiatiques*

Les effets de FABLYN sur la DMO de femmes japonaises, coréennes et taiwanaises ménopausées atteintes d'ostéoporose ont également été évalués dans une étude du traitement de l'ostéoporose, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée d'un an. La population étudiée était composée de 497 femmes atteintes d'ostéoporose, définie comme une DMO vertébrale faible (score  $T \leq 2,5$ ). L'âge médian des femmes incluses dans l'étude était de 63 ans (intervalle 44 à 79) et le délai médian depuis la ménopause était de 13 ans. Toutes les femmes de l'étude ont reçu du calcium (600-1200 mg/jour) et de la vitamine D (400-800 UI/jour).

Dans cette étude, FABLYN a augmenté significativement de 2 % à 4 % la DMO du rachis et de la hanche (hanche totale et tous les sous composants de la hanche). Le lasofoxifène a également diminué les marqueurs du remodelage osseux.

### *Histomorphométrie osseuse*

L'os formé pendant les deux années d'administration de lasofoxifène est de qualité normale. Pour évaluer la qualité de l'os, des biopsies osseuses ont été pratiquées chez 71 femmes ménopausées incluses dans les études de la DMO après deux ans de traitement. Il n'a pas été observé d'ostéomalacie, de fibrose médullaire, de toxicité cellulaire, de tissu osseux fibreux non lamellaire ou d'autres anomalies affectant la qualité de l'os suite au traitement par le lasofoxifène.

### Effets sur l'endomètre :

Les résultats ci dessous des effets de FABLYN sur l'endomètre pendant 5 ans d'exposition proviennent de l'étude PEARL.

Il n'a pas été observé de différence dans l'incidence des carcinomes de l'endomètre et des hyperplasies de l'endomètre entre les femmes traitées par FABLYN et les femmes sous placebo.

Le lasofoxifène peut être associé à des effets bénins sur l'endomètre : modifications kystiques de l'endomètre visibles à l'échographie et atrophie kystique bénigne à l'histologie (une variante de l'endomètre atrophique) contribuant à une augmentation d'environ 1,5 mm de l'épaisseur moyenne de l'endomètre. En pratique clinique, ces observations bénignes ne justifient pas d'autres examens chez les femmes qui ne présentent pas de saignements vaginaux, conformément aux recommandations pour les femmes ménopausées (voir rubrique 4.4).

L'incidence de modifications kystiques de l'endomètre et l'épaisseur endométriale ont été analysées dans un sous groupe de la population de l'étude (298 patientes) par échographie transvaginale (ETV) annuelle pendant trois ans. L'incidence de modifications kystiques sur trois ans a été de 1,9 % chez les patientes sous placebo et de 20,4 % chez les patientes traitées par FABLYN. Toutes les observations histologiques ont été bénignes. Sur trois ans, les patientes ayant reçu le placebo ont présenté une diminution moyenne de 0,7 mm de l'épaisseur endométriale par rapport aux valeurs initiales alors que les patientes traitées par FABLYN ont présenté une augmentation moyenne de 1,4 mm. L'augmentation a été observée à 12 mois et elle ne s'est pas poursuivie de façon significative sur les trois ans. Dans certains cas, il a été observé une résolution spontanée de ces signes pendant le traitement.

Chez toutes les femmes non hystérectomisées à l'inclusion, des polypes endométriaux histologiquement bénins ont été rapportés chez 34 femmes sur 2 302 (1,5 %) traitées par FABLYN versus 18 femmes sur 2 309 (0,8 %) ayant reçu le placebo. Dans un sous groupe de la population de l'étude visant à évaluer l'histologie de l'endomètre (1 080 patientes) par ETV après trois ans de traitement, des polypes endométriaux histologiquement bénins ont été rapportés chez 20 femmes sur 366 (5,5 %) traitées par FABLYN et 12 femmes sur 360 (3,3 %) sous placebo.

L'incidence globale de saignements vaginaux a été faible ( $\leq 2,6$  % dans tous les groupes de traitement). Des saignements vaginaux ont été rapportés chez 74 femmes (2,6 %) traitées par FABLYN versus 37 femmes (1,3 %) ayant reçu le placebo. Le nombre de patientes ayant arrêté le traitement en raison de saignements vaginaux a été faible [FABLYN : 4 (0,1 %), placebo : 0].

Le nombre d'hystérectomies a été comparable dans le groupe traité par FABLYN (27 patientes sur 2 302, 1,2 %) et dans le groupe ayant reçu le placebo (24 patientes sur 2 309, 1,0 %). Pour évaluer l'effet de FABLYN sur les interventions utérines diagnostiques (par exemple hystéroscopie, hystéroéchographie avec solution saline, biopsie de l'endomètre, polypectomie ou dilatation et curetage), une analyse a été effectuée chez les femmes pour lesquelles une surveillance par ETV n'était pas planifiée (4 055 patientes). Le taux d'interventions diagnostiques a été plus élevé chez les patientes traitées par FABLYN (7,0 %) que chez les patientes sous placebo (2,7 %). Le nombre d'interventions utérines diagnostiques a été plus élevé chez les patientes du groupe FABLYN en raison de saignements vaginaux (comme cela était imposé par le protocole) et de signes endométriaux asymptomatiques (par exemple suspicion de polypes utérins, épaisseur de l'endomètre).

#### Effets sur le sein :

Pendant les 5 ans de l'étude PEARL (incluant 8 556 patientes), FABLYN par rapport au placebo a réduit le risque de cancer du sein invasif de 85 % (placebo : 20 (0,7%), FABLYN : 3 (0,1%) ; RR 0,15, (IC 0,04 0,50)), le risque de cancer du sein de tous types de 79 % (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); RR 0,21, (IC 0,08 0,55)), le risque de cancer du sein invasif positif aux récepteurs estrogéniques (RE) de 83 % (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); RR 0,17, (IC 0,05 0,57)) et le risque de cancer du sein positif aux récepteurs estrogéniques (RE) de 81 % (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); RR 0,19, (IC 0,07 0,56)). FABLYN n'a pas d'effet sur le risque de cancers du sein RE négatifs ou de cancers du sein invasifs RE négatif. Ces observations étayaient la conclusion que le lasofoxifène n'a pas d'effet agoniste estrogénique intrinsèque sur le tissu mammaire.

### Effets sur le métabolisme lipidique et le risque cardiovasculaire :

Les effets de FABLYN sur le profil lipidique ont été évalués dans une sous étude de trois ans de l'étude PEARL; 1 014 femmes ménopausées ont été incluses dans la sous étude. Comparativement au placebo, FABLYN a diminué significativement le cholestérol total, le LDL cholestérol, l'apolipoprotéine B100 associée au LDL et la protéine C réactive hautement sensible (modifications moyennes : 10,4 %, 15,8 %, 11,8 %, 12,5 % respectivement). Il n'a pas été observé de modifications significatives du HDL cholestérol ou du VLDL cholestérol par rapport au placebo. Des augmentations statistiquement significatives ont été observées pour l'apolipoprotéine A1 associée au HDL cholestérol et aux triglycérides sériques (modifications moyennes versus placebo : 6,1 % et 4,9 % respectivement).

A 5 ans, dans la population globale de l'étude (n = 8 556), l'incidence d'événements coronariens majeurs, incluant les décès d'origine coronarienne, les infarctus du myocarde non fatals, les cardiopathies ischémiques d'apparition récente, les hospitalisations pour angor instable et les interventions de revascularisation, a été significativement plus faible. Chez les patientes traitées par FABLYN 0,51 événement pour 100 patients-année ont été observés versus 0,75 événement pour 100 patients-année chez les patientes sous placebo (RR 0,68 ; IC à 95 % 0,50 0,93, p = 0,016). A 5 ans dans la même étude, il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux incluant les AVC hémorragiques, ischémiques, emboliques, les AVC de type non précisé et les accidents ischémiques transitoires chez les patientes traitées par FABLYN. Dans le groupe placebo 0,48 événement pour 100 patients-année ont été observés versus 0,36 événement pour 100 patients-année chez les patientes traitées par FABLYN (RR 0,75 ; IC à 95 % 0,51 1,10 ; p = 0,140).

### Effets sur l'atrophie vulvaire et vaginale (AVV) :

L'efficacité de FABLYN dans le traitement de l'AVV a été évaluée dans deux études de phase III de 12 semaines menées chez des femmes ménopausées présentant des signes et symptômes modérés ou sévères d'AVV, quel que soit le statut ostéoporotique (incluant 889 patientes). Dans les deux études, le lasofoxifène a diminué la sévérité du symptôme initial de l'AVV le plus gênant pour la patiente, diminué le pH vaginal, diminué le pourcentage de cellules vaginales parabasales dans l'indice de maturation (IM) et augmenté le pourcentage de cellules vaginales superficielles dans l'IM. Des résultats similaires pour le pH vaginal et l'IM ont été observés dans l'étude PEARL.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le devenir du lasofoxifène a été évalué chez 758 patientes dans les études de pharmacologie clinique conventionnelles. Les données pharmacocinétiques de plus de 2 000 femmes ménopausées incluant des patientes des études cliniques de l'ostéoporose sélectionnées ont été utilisées pour une étude de pharmacocinétique de population.

### Absorption:

Le lasofoxifène est absorbé lentement au niveau des voies gastro intestinales avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en moyenne environ 6 heures après l'administration. L'ingestion d'un repas riche en graisses ne modifie pas la biodisponibilité orale du lasofoxifène. FABLYN peut être pris à tout moment de la journée, avec ou sans aliments ou boissons.

### Distribution:

Le volume apparent de distribution (V/F) du lasofoxifène chez la femme ménopausée est d'environ 1350 l.

Le lasofoxifène est fortement lié aux protéines dans le plasma humain (à plus de 99%). Le lasofoxifène se lie à l'albumine et à l' $\alpha$ 1 glycoprotéine acide, mais il n'a pas d'effet sur la liaison de la warfarine ou du propranolol.

#### Métabolisme:

La biotransformation et l'élimination du lasofoxifène chez l'homme ont été déterminées après une administration orale de lasofoxifène marqué au carbone 14. Le lasofoxifène est fortement métabolisé chez l'homme. Cinq voies métaboliques du lasofoxifène ont été identifiées : glucuroconjugaison directe, sulfatation directe, hydroxylation sur la fraction phényl tétraline (suivi d'un métabolisme de conjugaison des intermédiaires catéchols par méthylation et glucuroconjugaison), oxydation sur le cycle pyrrolidine, et hydroxylation des radicaux phényles. Trois métabolites du lasofoxifène ont été détectés dans le plasma : le glucuroconjugué direct, le glucuronide d'un métabolite hydroxylé et le catéchol méthylé.

Les affinités de liaison des principaux métabolites circulants du lasofoxifène ont été inférieures d'au moins 31 fois et 18 fois à celles du lasofoxifène pour les récepteurs estrogéniques alpha et bêta respectivement, ce qui indique qu'il est peu probable que ces métabolites contribuent à l'activité pharmacologique du lasofoxifène. L'oxydation, par plusieurs isoenzymes du cytochrome P450, en particulier les CYP 2D6 et 3A4/5, et la conjugaison du lasofoxifène sont les deux principales voies d'élimination du lasofoxifène de la circulation systémique. La clairance orale apparente (Cl/F) du lasofoxifène chez la femme ménopausée est d'environ 6,6 l/h.

#### Elimination:

La demi vie du lasofoxifène est d'environ 6 jours. Le lasofoxifène et ses métabolites sont excrétés principalement dans les fèces, avec une excrétion urinaire mineure de produit apparenté à la substance active. Après administration orale de lasofoxifène marqué au carbone 14 en solution chez l'homme, environ 72 % de la dose radioactive ont été récupérés après 24 jours (environ 66 % dans les fèces et 6 % dans les urines). Moins de 2 % de la dose administrée ont été récupérés dans les urines sous forme inchangée.

#### Linéarité/Non linéarité :

Le lasofoxifène présente une pharmacocinétique linéaire dans un large éventail de doses après administration de doses uniques (allant jusqu'à 100 mg) et de doses répétées (allant jusqu'à 20 mg par jour). La pharmacocinétique du lasofoxifène à l'état d'équilibre est conforme à ce qui est attendu à partir de sa pharmacocinétique à dose unique.

A l'état d'équilibre, la demi vie du lasofoxifène chez la femme ménopausée est d'environ 6 jours, ce qui entraîne de légères fluctuations des concentrations pendant l'intervalle de 24 heures entre les doses.

#### Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du lasofoxifène n'a pas été évaluée dans la population pédiatrique.

#### Patientes âgées :

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du lasofoxifène n'a été observée dans la tranche d'âge de 40 à 80 ans, d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. . Aucune adaptation de la dose de FABLYN n'est nécessaire chez les patientes âgées.

#### Groupe ethnique :

Dans une étude pharmacocinétique de population, aucune différence détectable dans la pharmacocinétique du lasofoxifène n'a été observée entre les différents groupes ethniques. Cette analyse a inclus 2 049 femmes ménopausées, dont 85,5 % de Caucasiennes, 8,6 % d'Hispaniques, 3,4 % d'Asiatiques et 1,9 % d'Afro américaines. Les résultats d'une étude de phase I chez des femmes japonaises et caucasiennes ont été conformes à l'analyse de pharmacocinétique de population et ils n'ont pas montré de différence détectable dans la pharmacocinétique du lasofoxifène entre ces deux populations.

#### Sexe :

Puisque FABLYN n'est indiqué que chez la femme ménopausée, l'effet du sexe sur la pharmacocinétique du lasofoxifène n'a pas été évalué.

#### Insuffisance hépatique :

Le lasofoxifène a été étudié sous forme de dose unique de 0,25 mg chez des sujets sains et chez ceux présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'exposition plasmatique au lasofoxifène a été approximativement la même chez les sujets sains et chez ceux qui présentaient une insuffisance hépatique légère (Classe A de Child Pugh), et elle a été faiblement augmentée (38 %) chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child Pugh) par rapport aux sujets sains. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. FABLYN n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale :

Puisque moins de 2 % de la dose de lasofoxifène sont retrouvés dans les urines sous forme de substance active inchangée, il n'a pas été mené d'étude chez des patientes présentant une insuffisance rénale. Dans une analyse pharmacocinétique de population, il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du lasofoxifène entre des femmes ménopausées ayant une clairance de la créatinine estimée de seulement 32 ml/min et celles qui avaient une clairance de la créatinine normale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 4.4).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le lasofoxifène n'a été génotoxique dans aucun des tests effectués. Dans les études de cancérogenèse de deux ans chez le rat ( $\geq 1$  mg/kg/jour ; 7 fois l'exposition systémique après une dose humaine de 0,5 mg/jour sur la base de l'ASC plasmatique), une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes tubulaires rénaux chez les mâles et des tumeurs de la granulosa chez les femelles a été observée. Dans l'étude équivalente de 2 ans chez la souris ( $\geq 2$  mg/kg/jour ; inférieur à l'exposition systémique après une administration chez l'homme de 0,5 mg/jour sur la base de l'ASC plasmatique), une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes des corticosurrénaux, des tumeurs à cellules de Leydig, des tumeurs ovariennes bénignes ou malignes et des polypes glandulaires bénins de l'utérus a été observée. Bien qu'il soit présumé que toutes ces tumeurs résultent de mécanismes hormonaux spécifiques aux rongeurs, la pertinence de ces observations chez l'homme n'est actuellement pas connue. Selon les données à 3 et 5 ans des essais cliniques chez l'homme, l'incidence de cancers durant le traitement par lasofoxifène n'a pas été supérieure à celle observée sous placebo.

Le lasofoxifène n'a pas été tératogène chez le rat jusqu'à une dose de 10mg/kg (environ 53 fois l'ASC chez l'homme) ou le lapin jusqu'à une dose de 3 mg/kg (en dessous du niveau d'exposition systémique chez l'homme). Une augmentation de l'incidence de l'imperforation de l'anus, de l'hypoplasie de la queue, d'œdème et de fléchissement permanent des membres, observée chez les fœtus de rates enceintes ayant reçu 100 mg/kg (environ 400 fois l'ASC chez l'homme), a été associée à une augmentation de la

mortalité embryo-fœtale et un déficit du développement. Dans les études de la fertilité menées avec le lasofoxifène chez le rat, des effets légers sur la fonction reproductrice des mâles ont été observés à des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour (environ 42 fois l'ASC chez l'homme), qui se sont traduits par des diminutions de l'indice de copulation, des sites d'implantation et des fœtus engendrés. Une diminution de la fertilité et une augmentation des pertes pré- et post implantation entraînant une réduction de la taille de la portée et une augmentation de la durée de gestation ont été observées chez les femelles recevant des doses  $\geq 0,01$  mg/kg/jour (inférieur à l'exposition systémique chez l'homme.). Dans une étude prénatale et postnatale chez le rat, le lasofoxifène à des doses  $\geq 0,01$  mg/kg/jour a retardé et/ou interrompu la parturition, augmenté la mortalité des petits à la naissance, altéré la réalisation des étapes du développement et diminué la croissance. Globalement, les effets sur la reproduction et le développement observés chez l'animal sont cohérents avec les molécules de la classe des SERM.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé nu :

Lactose anhydre

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage :

Laque aluminique jaune orangé FCF (E110)

Hypromellose

Lactose monohydraté

Dioxyde de titane (E171)

Triacétine

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet..

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

FABLYN, comprimé pelliculé, est présenté en plaquettes thermoformées en PVC avec pellicule en aluminium ou en flacons PEHD avec bouchon sécurité-enfant en polypropylène recouvert d'un film de polyéthylène/aluminium.

Plaquettes thermoformées de 7, 28 ou 30 comprimés et flacons de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

24 février 2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Sans objet.

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co KG

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Allemagne

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer avant la commercialisation, que l'ensemble des professionnels de santé susceptibles de prescrire FABLYN ou des examens gynécologiques par échographie chez des patientes traitées par FABLYN, ont accès au programme d'éducation de minimisation du risque.

Le programme doit exister sous forme électronique et sous forme imprimée, lesquelles sont identiques en terme de contenu.

Le matériel d'éducation doit être diffusé par les moyens suivants:

- Diffusion Web
- CD-ROM
- Impressions papier

Le programme d'éducation doit diffuser les messages suivants :

- FABLYN augmente le risque d'événements thromboemboliques veineux (ETE veineux)
- Les mesures recommandées pour la minimisation du risque d'événements thromboemboliques veineux inclus dans le RCP, notamment les contre-indications de FABLYN chez les patientes ayant un ETE veineux ou un antécédent d'ETE veineux.
- FABLYN provoque des modifications morphologiques, en particulier des atrophies kystiques de l'endomètre. Ceci conduit à une augmentation de l'épaisseur moyenne de l'endomètre.

- Selon les études cliniques, les modifications morphologiques provoquées par FABLYN sont bénignes et ne requièrent pas d'examens supplémentaires, sauf en cas d'apparition de saignements vaginaux.
- Des références aux recommandations internationales faisant autorité relatifs à la surveillance utérine.
- La nécessité d'interrompre le traitement par FABLYN et de procéder à des examens lors de l'apparition de saignements utérins inexplicables.

Le programme d'éducation doit inclure le texte complet du RCP.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également fournir un programme d'éducation destiné aux anatomo-pathologistes. Ce programme doit s'axer sur l'interprétation des biopsies de l'endomètre des femmes traitées par FABLYN. Il devra être cohérent avec les recommandations internationales faisant autorité et soutenu par les données publiées dans les revues médicales reconnues.

- **AUTRES CONDITIONS**

*Système de Pharmacovigilance*

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

*Plan de Gestion de Risque*

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à conduire les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans sa version 1.4 du Plan de Gestion de Risque (PGR) présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour ultérieure du PGR approuvée par le CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour doit être soumis avec les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant impacter le profil de sécurité d'emploi, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque
- Dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
- A la demande de l'EMA

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EN CARTON POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES (30 comprimés pelliculés)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes comprimés pelliculés

Lasofoxifène

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du tartrate de lasofoxifène, équivalent à 500 microgrammes de lasofoxifène.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Conditionnement scellé.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FABLYN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EN CARTON POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES (7 comprimés pelliculés)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes comprimés pelliculés

Lasofoxifène

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du tartrate de lasofoxifène, équivalent à 500 microgrammes de lasofoxifène.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Conditionnement scellé.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FABLYN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EN CARTON POUR LE CONDITIONNEMENT FLACON (90 comprimés pelliculés)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes comprimés pelliculés

Lasofoxifène

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du tartrate de lasofoxifène, équivalent à 500 microgrammes de lasofoxifène.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Conditionnement scellé.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FABLYN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EN CARTON POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES (28 comprimés pelliculés)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes comprimés pelliculés

Lasofoxifène

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du tartrate de lasofoxifène, équivalent à 500 microgrammes de lasofoxifène.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Conditionnement scellé.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FABLYN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETAGE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

FABLYN 500 microgrammes Comprimés pelliculés

lasofoxifène

Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**4. NUMERO DU LOT**

Lot:

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

90 comprimés pelliculés

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES  
OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES - 7 comprimés**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes Comprimés pelliculés

Lasofoxifène

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Eberth

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**4. NUMERO DU LOT**

Lot:

**5. AUTRES**

lun

mar

mer

jeu

ven

sam

dim

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES  
OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES - 30 comprimés**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes Comprimés pelliculés

Lasofoxifène

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Eberth

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**4. NUMERO DU LOT**

Lot:

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES  
OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES - 28 comprimés**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FABLYN 500 microgrammes Comprimés pelliculés

Lasofoxifène

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Eberth

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**4. NUMERO DU LOT**

Lot:

**5. AUTRES**

lun

mar

mer

jeu

ven

sam

dim

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### FABLYN 500 microgrammes Comprimés pelliculés Lasofoxifène

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que FABLYN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FABLYN
3. Comment prendre FABLYN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver FABLYN
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE FABLYN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

FABLYN est utilisé pour traiter l'ostéoporose après la ménopause (ostéoporose post-ménopausique) chez les femmes qui ont un risque de fractures, en particulier de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet. Ce médicament appartient à un groupe de médicaments non hormonaux appelés modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM).

Chez les femmes qui souffrent d'ostéoporose post-ménopausique, FABLYN réduit le risque de fractures du rachis (fractures vertébrales) et de fractures non rachidiennes (fractures non vertébrales), mais pas le risque de fractures de la hanche.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE FABLYN**

##### **Ne prenez jamais FABLYN**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au lasofoxifène ou à l'un des autres composants contenus dans FABLYN.
- Si vous avez ou si vous avez eu des caillots sanguins, par exemple dans les veines, les poumons ou les yeux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou thrombose veineuse rétinienne).
- Si vous présentez des saignements vaginaux. Ceux-ci doivent être examinés par votre médecin **avant le début du traitement.**
- Si vous pouvez encore tomber enceinte.
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

##### **Faites attention avec FABLYN**

- **Si vous êtes immobilisée pendant un certain temps**, par exemple si vous devez être hospitalisée ou si vous devez rester alitée après une opération ou une maladie, car cela peut augmenter le risque

de caillots sanguins (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou thrombose veineuse rétinienne). **Votre médecin pourra vous recommander d'arrêter le traitement au moins trois semaines avant.** Le traitement par FABLYN pourra être repris dès que vous aurez retrouvé votre mobilité, et sur avis de votre médecin.

- Si vous prenez FABLYN, vous devez marcher ou remuer les jambes et les pieds régulièrement pendant les longs voyages. Rester assis dans la même position pendant une longue durée peut en effet gêner la bonne circulation du sang et peut augmenter le risque de caillots sanguins.
- Il est peu probable que FABLYN entraîne des saignements vaginaux. Ainsi tout saignement vaginal alors que vous êtes traitée par FABLYN est inattendu. Ceci doit être examiné par votre médecin.

Ce médicament peut ne pas vous convenir pour les raisons ci-dessous. **Consultez votre médecin avant de commencer à prendre FABLYN :**

- Si vous avez ou si vous avez eu un cancer du sein.
- Si vous présentez une anomalie du sein inexpliquée.
- Si vous avez une maladie hépatique sévère.
- Si vous avez une maladie rénale sévère.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Si vous prenez un traitement de substitution estrogénique ou un traitement hormonal substitutif, FABLYN peut ne pas vous convenir.

### **Aliments et boissons**

FABLYN peut être associé ou non à la prise d'aliments et de boissons.

### **Grossesse et allaitement**

FABLYN ne doit être pris que par les femmes ménopausées et ne doit pas être administré chez les femmes qui peuvent encore tomber enceintes.

Vous ne devez pas prendre FABLYN si vous êtes enceinte ni si vous allaitez car le médicament pourrait être excrété dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

FABLYN n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Informations importantes concernant certains composants de FABLYN**

FABLYN contient du lactose. Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. COMMENT PRENDRE FABLYN**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est d'un comprimé par jour.

Le comprimé doit être avalé entier. Il peut être pris au cours ou en-dehors des repas.

Vous pouvez le prendre avec de l'eau ou avec une autre boisson.

Votre médecin pourra également vous conseiller de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D pendant le traitement par FABLYN s'il considère que vos apports quotidiens ne sont pas suffisants.

**Si vous avez pris plus de FABLYN que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous oubliez de prendre FABLYN**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez le prochain comprimé et continuez comme d'habitude.

**Si vous arrêtez de prendre FABLYN**

Vous ne devez pas arrêter de prendre FABLYN sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, FABLYN peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables qui sont survenus pendant les études de FABLYN ont été discrets.

Ces effets indésirables peuvent apparaître à différentes fréquences, qui sont listées ci-dessous :

- Effet indésirable très fréquent: affecte plus d'1 patiente sur 10
- Fréquent: Affecte 1 à 10 patientes sur 100
- Peu fréquent : Affecte 1 à 10 patientes sur 1000
- Rare: Affecte 1 à 10 patientes sur 10000
- Très rare: Affecte moins d'1 patientes sur 10000
- Fréquence indéterminée: la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles.

**Effets indésirables très fréquents :**

- Crampes musculaires

**Effets indésirables fréquents :**

- Bouffées de chaleur
- Constipation
- Tension dans le bas de l'abdomen
- Pertes vaginales
- Transpiration excessive

**Effets indésirables peu fréquents :**

- Infection des voies urinaires, brûlures lorsque vous urinez, besoin urgent d'uriner, incontinence urinaire
- Douleur ou tension abdominale, douleurs dans le dos, la nuque, les articulations ou la poitrine
- Fatigue, saignements anormaux ou excessifs (du nez fréquemment)
- Diabète (les symptômes habituels sont soit excessive, besoins fréquents d'uriner)

- Sensation de brûlure, étourdissements, engourdissement, troubles de la mémoire, altération ou perte partielle de la mobilité d'un membre, maux de tête, syndrome des jambes sans repos (besoin irrésistible de remuer les jambes pour arrêter des sensations désagréables ou étranges)
- Battements de cœur anormaux ou irréguliers, augmentation de la fréquence cardiaque
- Gonflement des mains, des bras, des pieds ou des jambes, douleurs dans les membres
- Toux, difficultés pour respirer, encombrement nasal, écoulement nasal
- Sécheresse buccale, flatulence (quantité excessive d'air ou de gaz dans l'estomac ou l'intestin), maux d'estomac
- Sécheresse oculaire, chute de cheveux, éruption cutanée, sueurs nocturnes, démangeaisons, sensation de chaleur, prise de poids
- Tension mammaire, douleurs mammaires, saignements vaginaux, démangeaisons génitales

**Effets indésirables rares :**

- Infection des oreilles, des yeux, des voies respiratoires ou de la peau, diarrhée, sang dans les selles
- Modifications de l'appétit
- Rêves anormaux, sautes d'humeur
- Etourdissements, modifications du goût, convulsions, migraine, faiblesse des bras ou des jambes, sciatique (douleur ressentie dans le bas du dos, les fesses et/ou dans différentes parties de la jambe et du pied ; typiquement d'un seul côté du corps)
- Troubles de la vision, douleur dans les yeux, démangeaisons oculaires, gonflement des paupières, rougeur des yeux, douleurs dans les oreilles
- Lésions sur les lèvres, modifications de la fréquence des selles, difficultés pour avaler, aphtes, brûlures d'estomac, douleur buccale, douleur anale
- Jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux), modifications des analyses sanguines de la fonction hépatique
- Sécheresse cutanée, modification de la texture des cheveux, affections des ongles, éruption cutanée, coloration plus foncée de la peau, modification de la forme des doigts, lésions cutanées
- Douleur en urinant, sang dans les urines
- Ecoulement mammaire, nodule dans le sein, douleurs vaginales, varices
- Diminution du pouls au niveau des pieds, ecchymoses (« bleus »)

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

**5. COMMENT CONSERVER FABLYN**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser FABLYN après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée ou l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

**6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

**Que contient FABLYN**

- La substance active est le lasofoxifène. Chaque comprimé pelliculé contient du tartrate de lasofoxifène, équivalent à 500 microgrammes de lasofoxifène.

- Les autres composants sont : lactose anhydre, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laque aluminique jaune orangé FCF (E110), hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171) et triacétine.

#### **Qu'est-ce que FABLYN et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de FABLYN sont triangulaires, de couleur pêche, pelliculés et portent la mention « Pfizer » gravée sur une face et « OPR 05 » sur l'autre face.

Les comprimés sont présentés en plaquettes thermoformés de 7, 28 ou 30 comprimés et en flacons de 90 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Allemagne.

Le fabricant est Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany.

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé