

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. HEITI LYFS

FABLYN 500 míkrogrömm Filmuhúðaðar töflur..

## 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lasofoxifen tartrat, samsvarandi 500 míkrogrömmum af lasofoxifeni.

Hjálparefni: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 71,34 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Þríhyrningslaga, ferskjulitaðar, filmuhúðaðar töflur merktar „Pfizer“ á annari hliðinni og „OPR 05“ á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

FABLYN er ætlað til meðferðar á beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf sem eru í aukinni áhættu á beinbroti. Sýnt hefur verið fram á marktæka lækkun á tíðni hryggjarbrota (samfall hryggjarliða) og annarra beinbrota, en ekki mjaðmarbrota (sjá kafla 5.1).

Við ákvörðun á vali FABLYN eða annarrar meðferðar, þar á meðal estrógenmeðferðar hjá konum eftir tíðahvörf, skal hafa í huga einkenni tíðahvarfa, áhrif á vefi í legi og brjóstum, og áhættu og ávinning varðandi hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir (konur eftir tíðahvörf):

Ráðlagður skammtur er ein 500 míkrogramma tafla á sólarhring.

Töfluna má taka hvenær sem er sólarhringsins, án tillits til neyslu matar eða drykkjar.

Ef dagleg inntaka kalks og/eða D vítamíns er ófullnægjandi skal bæta kalk eða D vítamín uppþót til mataræðið. Konur eftir tíðahvörf þarfnast að meðaltali 1.500 mg/sólarhring af frum-kalki. Ráðlagður sólarhringsskammtur af D vítamíni er 400-800 a.e.

Börn og unglíngar yngri en 18 ára:

Ekki má nota FABLYN fyrir börn og unglíngar yngri en 18 ára þar sem lyfið er eingöngu ætlað til meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf. Því hefur öryggi og verkun ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

Aldraðar konur (65 ára og eldri):

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá öldruðum konum (sjá kafla 5.2).

#### Skert lifrarstarfsemi:

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun lasofoxifens hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi með lifrarprófi  $>1,5$  x eðlileg efri mörk, því skal gæta varúðar við notkun FABLYN hjá þessum sjúklingum.

#### Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta nýrnastarfsemi. Öryggi og verkun lasofoxifens hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi; því skal gæta varúðar við notkun FABLYN hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Vegna þess að sjúkdómurinn er í eðli sínu langvinnur, er FABLYN ætlað til langtímanotkunar (sjá kafla 5.1).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

Virg segamyndun eða fyrri saga um segamyndun í bláæðum, þar með talið segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek eða segamyndun í sjónuæðum.

Blæðingar frá leggöngum af óþekktum orsökum.

Meðganga og brjóstgjöf: FABLYN er eingöngu ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf. Konur sem eru á barneignaraldri, þungaðar konur og konur með barn á brjósti mega ekki taka lyfið (sjá kafla 4.6).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Í klínískum rannsóknum voru þær konur sem fengu meðferð með FABLYN í aukinni áhættu á segamyndun í æðum (segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegarek) samanborið við þær sem fengu lyfleysu. Annars konar tilfelli um segamyndun í bláæðum gætu einnig komið fyrir. Einnig hefur verið greint oft frá aukaverkun sem er ekki eins alvarleg, yfirborðslægri segabláæðabólgu, hjá þeim sem fengu FABLYN samanborið við þær sem fengu lyfleysu. Leggja skal mat á áhættu samanborið við ávinning hjá sjúklingum með hættu á segamyndun í æðum af einhverjum orsökum (sjá kafla 4.3 og 4.8). Þar sem rúmlega eykur hættu á segamyndun í æðum óháð meðferð, skal meðferð með FABLYN hætt að minnsta kosti 3 vikum áður og meðan á rúmlega stendur (t.d. við legu eftir aðgerð, langvarandi sjúkralegu), og ekki skal hefja meðferð með FABLYN að nýju fyrr en sjúklingurinn er orðinn fótafær að fullu. Að auki skal konum sem taka FABLYN ráðlagt að hreyfa sig reglulega á löngum ferðalögum.

Rannsaka skal allar blæðingar frá leggöngum af óþekktum orsök, á þann hátt sem er klínískt viðeigandi. Hópar sem fengu meðferð með FABLYN og hópar sem fengu meðferð með lyfleysu voru með svipaða tíðni ofvaxtar legslímu (endometrial hyperplasia) og krabbameins í legslímu (sjá kafla 5.1).

Lasofoxifen hefur verið tengt góðkynja breytingum í legslímu. Þessar aukaverkanir voru, hjá sumum, m.a. lítillaga hækkuð tíðni blæðinga frá leggöngum auk blöðrubreytinga í legslímu sem sáust í ómskoðun og vefjafræðileg góðkynja blöðrurýrnun (afbrigði legslímurýrnunar). Þessar blöðrur sem fundust stuðluðu að u.þ.b. 1,5 mm aukningu á meðal-legslímuþykkt. Vegna þessarra góðkynja breytinga, var gerð greiningaraðgerð á legi hjá fleiri sjúklingum sem fengu FABLYN í PEARL rannsókninni, samanborið við sjúklinga sem voru á meðferð með lyfleysu (sjá kafla 5.1). Hinsvegar réttlæta þessar niðurstöður varðandi góðkynja breytingar ekki klínískt frekari rannsóknir hjá konum sem ekki eru með blæðingu frá leggöngum

(samkvæmt leiðbeiningum um meðferð hjá konum eftir tíðahvörf), þar sem hættan sem fylgir greiningaraðgerðum í legi hjá konum, sem eru einkennalausar, er meiri en ávinningur. Upplýsa skal meinafræðing um að sjúklingur hafi notað lasofoxifen, þegar vefjasýni er sent til skoðunar, til að tryggja rétta sjúkdómsgreiningu á góðkynja blöðrurýrnun þegar hún er til staðar.

Notkun FABLYN samhliða almennri estrógen- eða hormónameðferð hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með notkun FABLYN samhliða almennri estrógenmeðferð.

FABLYN hefur ekki verið rannsakað hjá konum með fyrri sögu um brjóstakrabbamein. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi varðandi samtímis notkun lyfsins með lyfjum sem notuð eru til meðferðar á brjóstakrabbameini hvorki á byrjunarstigi eða langtengnu. Því skal eingöngu nota FABLYN til meðferðar við beinþynningu eftir að meðferð við brjóstakrabbameini, þar með talin stuðningsmeðferð, er lokið.

Rannsaka skal sérhvern óútskýrðan afbrigðileika í brjóstum sem fram kemur meðan á FABLYN meðferð stendur. FABLYN kemur ekki veg fyrir hættu á brjóstakrabbameini (sjá kafla 5.1).

FABLYN getur aukið tíðni á hitasteypum og er ekki árangursríkt í að draga úr hitasteypum sem tengjast estrógenskort. Hjá sumum einkennalausum sjúklingum geta hitasteypur komið fyrir við upphaf meðferðar.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til að lasofoxifen geti tengst verulegri aukningu á þríglýseríðum í sermi hjá sjúklingum með sögu um hækkaða þéttni þríglýseríða í sermi af völdum estrógena til inntöku. Fylgjast skal með þríglýseríðum í sermi hjá sjúklingum með sögu um sjúkdóminn.

Lasofoxifen er að miklu leyti bundið próteinum, hverfur aðallega með umbrotum og er líklegt til að fara hringrás í görnum og lifur (enterohepatic circulation) (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun FABLYN hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með niðurstöður á lifrarprófum  $>1,5$  x eðlileg efri mörk; því skal nota FABLYN með varúð hjá þessum sjúklingum.

Öryggi og verkun FABLYN hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi; því skal nota FABLYN með varúð hjá þessum sjúklingum.

FABLYN inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Vegna þess að engin klínískt mikilvæg áhrif eru af kólestyramíni (anjónaskiptaresín), flukonazoli (CYP2C9 hemill), ketokonazoli (CYP3A4/5 hemill) og paroxetini (CYP2D6 hemill) á lyfjahvörf lasofoxifens, er ólíklegt að önnur anjónaskiptaresín og aðrir hemlar þessarra CYP ísóforma valdi klínískt mikilvægum breytingum á útsetningu fyrir FABLYN, og ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Úthreinsun lasofoxifens getur verið aukin hjá sjúklingum sem fá langvarandi meðferð með CYP3A4 og UGT örva (t.d. phenytoin, carbamazepin, barbitúröt og jónsmessurunni/jóhannesarjurt) sem veldur minnkaðri þéttni við jafnvægi og getur dregið úr verkun.

*Ketokonazol* – Ketokonazol sem er öflugur CYP3A4/5 hemill jók almenna útsetningu fyrir lasofoxifeni um 20%, sem er ekki talið hafa klíníska þýðingu.

*Paroxetin* - Paroxetin sem er öflugur CYP2D6 hemill jók almenna útsetningu fyrir lasofoxifeni um 35%, sem er ekki talið hafa klíníska þýðingu.

*Prótónpumpuhemlar* – Upplýsingar um áhrif samtímis notkunar prótónpumpuhemla og lasofoxifens liggja ekki fyrir; því skal íhuga notkun þessara lyfja með lasofoxifeni af varúð.

Lasofoxifen breytti ekki umbrotum dextromethorphans (CYP2D6 hvarfefni) og chlorzoxazone (CYP2E1 hvarfefni) eða lyfjahvörfum warfarins (CYP3A4 hvarfefni), methylprednisolons (CYP3A4 hvarfefni) eða digoxins (MDR1 P-glycoprotein hvarfefni) í klínískum rannsóknum. Því er ólíklegt að FABLYN breyti lyfjahvörfum lyfja sem hverfa með umbrotum fyrir tilstilli þessarra CYP ísóforma, eða eru flutt með MDR1 P-glýcópóteini.

*Warfarin* – Lasofoxifen hafði engin áhrif á lyfjahvörf R- og S- warfarins. Meðalgildi INR-AUC (INR: International Normalised Ratio) var u.þ.b. 8% lægra og hámarksgildi INR var u.þ.b. 16% lægra eftir gjöf staks skammts af warfarini ásamt lasofoxifeni, en eftir gjöf warfarins eingöngu. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu.

#### **4.6 Meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

FABLYN er eingöngu ætlað til meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf. Konur á barneignaraldri mega ekki taka FABLYN (sjá kafla 4.3). Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun lasofoxifens hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

##### Brjóstgjöf

FABLYN er eingöngu ætlað til meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf. Konur sem eru með barn á brjósti mega ekki taka FABLYN (sjá kafla 4.3). Ekki er vitað hvort lasofoxifen skilst út í brjóstamjólki hjá konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt að lasofoxifen skilst út í móðurmjólk.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

FABLYN hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Öryggi FABLYN við meðferð á beinþynningu var metið í stórri (8.556 sjúklingar) tvíblindri, slembiraðaðri, alþjóðlegri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á beinbrotum (PEARL rannsóknin). Meðferðartími hjá konum eftir tíðahvörf var 60 mánuðir, 2.852 fengu FABLYN og 2.852 fengu lyfleysu.

Í rannsókninni hættu 12,9% kvenna sem fengu meðferð með FABLYN og 12,3% kvenna sem fengu meðferð með lyfleysu, vegna aukaverkana.

*Bláæðasegarek (VTE)*: Alvarlegasta aukaverkunin tengd FABLYN var bláæðasegarek ((VTE) (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek og segamyndun í sjónuæðum). Í 5 ára eftirfylgni fengu 37 konur sem fengu meðferð með FABLYN (1,3%, eða 2,90 á hver 1.000 sjúklingaár) VTE samanborið við 18 konur sem fengu meðferð með lyfleysu (0,6%, eða 1,41 á hver 1.000 sjúklingaár) og áhættuhlutfall var 2,06 (95% CI: 1,17 til 3,61).

Eins og greint hefur verið frá varðandi aðra sértæka estrógenviðtaka mótara (Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)), var í PEARL rannsókninni greint frá lítillægri fækkun (um það bil 4%) blóðflagna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lasofoxifení.

Algengar aukaverkanir, sem taldar voru tengjast meðferð með FABLYN voru vöðvakrampar, hitasteypur og útferð úr leggöngum. Vöðvakrampar komu fyrir hjá 1 af hverjum 9 sjúklingum. Hitasteypur komu fyrir hjá 1 af hverjum 11 sjúklingum og komu oftast fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Útferð úr leggöngum kom fyrir hjá 1 af hverjum 26 sjúklingum.

Öryggi FABLYN meðferðar við beinþynningu var einnig metin í II. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá konum í Japan, Kóreu og Tævan. Meðferðarlengd hjá konum eftir tíðahvörf var 12 mánuðir, 124 fengu meðferð með FABLYN og 125 fengu meðferð með lyfleysu. Í rannsókninni hættu 3,2% kvenna sem fengu meðferð með FABLYN og 8,0% kvenna sem fengu meðferð með lyfleysu, vegna aukaverkana.

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir í tveimur klínískum rannsóknum á beinþynningu og komu fyrir í hærri tíðni en við gjöf lyfleysu.

Flestar aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknunum voru vægar og yfirleitt reyndist ekki nauðsynlegt að hætta meðferð.

BAukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni (Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $> 1/100$  og  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  og  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )). Aukaverkanirnar eru ekki flokkaðar eftir minnkandi alvarleika innan hvers líffæra- og tíðniflokks heldur í stafrófsröð.

**Tafla 1. Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu á meðferð við beinþynningu í hærri tíðni hjá konum sem fengu meðferð með FABLYN en hjá konum sem fengu meðferð með lyfleysu.**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Leggangasýking, skapa- og leggangabólga, sveppasýking í leggöngum, þvagfærasýking
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Berkjubólga, graftaruppsöfnun í legi vegna sýkingar, háarsekksígerð, herpes simplex augnsýking, húðbeðsbólga, kossageit, leghálsbólga, liðsýking, nýrna- og skjóðubólga, sarpbólga, sveppasýking, sveppasýking í kynfærum, völundarhússbólga
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Bandvefsæxli, sléttvöðvaæxli í legi
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bandvefsæxli í brjósti, góðkynja æxli í brjósti, góðkynja æxli í kalkkirtli, illkynja lifraræxli, langvinnt eitilfrumuhvítblæði, mergæxli, sléttvöðvaæxli (leiomyoma (hnútar í legi)), sortuæxli í fæðingarblettum (melanocytic naevus), æðaæxli, (multiple myeloma), æxli, æxli í legslimu, æxli í æxlunarfærum kvenna
<b>Blóð og eitlar</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðflagnafæð, blóðleysi, risarauðkornager (macrocytosis)
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Rauðkornafölvi, risakímfrumublóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Árstíðabundið ofnæmi
<b>Innkirtlar</b>	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Kalkvakaóhóf
<b>Efnaskipti og næring</b>	

<i>Sjaldgæfar:</i>	Sykursýki
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Albúmínlækkun, aukin matarlyst, fosfatlækkun, lystarleysi, minnkuð matarlyst, stífkrampi (tetany), sykursýki tegund 2, þríglýseríðahækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Geðsveiflur, óeðlilegir draumar
<b>Taugakerfi</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðtappi í heila, brunatilfinning, fótaóeirð, höfuðverkur
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Alzheimer-vitglöp, bragðtruflun, flogaveiki, hreyfitaugungahrönnun, lömunarsnertur, minnisleysi, minnisskerðing, mígreni, mígreni með fyrirboða, réttstöðusundl, settaugarbólga, taugaklemma, vanbragð, vatnhöfuð, væg vönkun, æðahöfuðverkur
<b>Augu</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Augnþurrkur
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Augnblæðing, augnbotnahrönnun, augnkláði, bjúgur á augnlokum, blóðsókni í auga, ljósbrotsleysi, minnkuð sjónskerpa, ójöfn sjáöldur, sjóntruflanir, sjónukvilli, sjónulos (retinal detachment), tárublóðsókni, tárublæðing, tárurþurrkur, æðasjúkdómar í sjónu, æðu- og sjónukvilli
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Óþægindi í eyrum, sjúkdómar í innra eyra, svimi þegar staðið er upp
<b>Hjarta</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hjartsláttarónot, hraðtaktur
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Gúlsstöðvun (sinus arrest), hjartabilun, hjartastækkun, hægri hjartabilun, ofanslegilsaukaslög, þrílokuröskun
<b>Æðar</b>	
<i>Algengar:</i>	Hitasteypur
<i>Sjaldgæfar:</i>	Bláæðabólga, bláæðaþrýstingur (venous stasis), segamyndun í djúpum bláæðum, roði, yfirborðssegabláæðabólga
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðrásartruflanir í ganglimum (claudication intermittens), blóðreksstífla, blæðing, háæðasjúkdómur, mærgúll, ósæðargúll, segamyndun, segamyndun í bláæð, segamyndun í bláæð í útlimum, sjúkdómur í slagæðum (arterial occlusive disease), sogæðateppa, æðaþrengsli
<b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hósti, lungnasegarek, ofnæmisnefkvef
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bólguhnúðar í lungum, langvinn lungnateppa, nefrennsli
<b>Meltingarferi</b>	
<i>Algengar:</i>	Hægðatregða
<i>Sjaldgæfar:</i>	Iðraólga, kviðverkur, magabólga, munnþurrkur, verkur í efri hluta kviðar, verkur í neðri hluta kviðar, vindgangur
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Endaþarmskrampi, endaþarmsrifa, endaþarmssár, endaþarmssepar, eymsli í kvið, kyngingartregða, magaóþægindi, magasepar, nárahauull, sáramyndun í munni, sáraristilbólga, skeifugarnarbólga, skeifugarnarsár, varasprungur, varaþroti, verkur í munni, vélindabólga
<b>Lifur og gall</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Fituhrönnun í lifur, gallsteinar
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Gallblöðrubólga, gallgangasteinar, gula, lifrabólga, lifrarsjúkdómar
<b>Húð og undirhúð</b>	

<i>Algengar:</i>	Ofsvitnun
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hárlos, hörundsroði, kláði, nætursviti
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Almennur kláði, dröfnuörðuútbrot, dökkun húðar, húðbjúgur, húðerting, húðpurkur, ljósnæmi, naglakvillar, ofsabjúgur, ofsakláði, óvenjuleg háráferð, rósroði, sáramyndun í húð, stökkar neglur
<b>Stoðvefur og stoðkerfi</b>	
<i>Mjög algengar:</i>	Vöðvakrampar
<i>Sjaldgæfar:</i>	Bakverkur, hálsverkur, verkir í útlimum
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Axlarvöðvaheilkenni, belgbólga, blæðingar í liði, fingurbólga, geislungsbólga, iktsýki, klumbun, kreppa í útlimum, liðgrenndarbólga (periartiritis), liðsjúkdómur, liðastirðleiki, óþægindi í stoðkerfi og stoðvef, rófubeinsverkur, sinaslíðurbólga, útgöddun, verkur í kjálka, vöðvakippir, vöðvakreppa
<b>Nýru og þvafæri</b>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Bráð þvagliát, næturþvagliát, óeðlilega tíð þvagliát, þvagleki, þvagrásarsjúkdómar
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Nýrahersli, ofstælt þvagblaðra, óeðlilega mikið magn kalsíums í þvagi, þvagblöðrusepar, þvagblöðrusteinn, þvagrásarblæðing, þvagrásarsjúkdómar
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
<i>Algengar:</i>	Blöðruhaull (cystocele), legslímuvilla, sjúkdómar í leggöngum, stilkæxli í legi, útferð úr leggöngum, þykkun legslímu* (þykkun legslímu sem sést við ómskoðun)
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blæðing frá kynfærum, blæðingar eftir tíðahvörf, brjóstaspenna, endaparmssig, frumubreytingar í leghálsi, kláði í kynfærum kvenna, leggangablæðing, leggangahaull, leggangasig, leghálsfleiður, leghálssepar, legsig, milliblæðingar, ofvöxtur legslímu** (byggt á tilkynningu frá rannsakanda), sjúkdómar í brjóstum kvenna, sjúkdómar í leghálsi, útferð frá kynfærum, verkur í brjóstum, vökvasöfnun í legi
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bandvefsmyndun í brjóstum, bláæðahnútar í kynfærum kvenna, blóðsókn í leggangavegg, blæðing frá legi, blöðrur á æxlunarfærum kvenna, flöguþekjuvefjaummyndun í legi og leghálsi (uterine cervical squamous metaplasia), fyrirferð í legi, fyrirferð í æxlunarfærum kvenna, kirtla- og vöðvavillar, kláði í kynfærum, leggangabólga, leggangafleiður, leppípublaðra, offylli brjósta, óeðlilega geirvörtur, spangarrof, stækkaður snípur, sjúkdómar í sköpum, útferð úr brjóstum, verkur í geirvörtu, verkur í leggöngum
<b>Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand</b>	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Vansköpun bláæða
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
<i>Algengar:</i>	Óvænt svörun við meðferð
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstverkir, hitatilfinning, útlægur bjúgur
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bjúgur, bólga, fyrirferð, ofhitnun (hyperthermia), óþægindi í brjósti, separ, ölvunartilfinning
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
<i>Algengar:</i>	Hækkun á aspartattransamínasa (ASAT)
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hækkun á alanínamínótransferasa, hækkun blóðsykurs, hækkun transamínasa, óeðlileg leghálsstrok, þynndaraukning
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Aukið lágbéttni lipóprótein (LDL), blóð í þvagi, daufari æðasláttur í fæti, fækkun blóðflagna, hækkun 5•núkleótíðasa, hækkun gammaglútamýltransferasa, hækkun þríglýseríða í blóði, jákvæður yfirborðsmótefnavaki lifrabólgu B, lækkun blóðalbúmíns, minnkað háþéttni lipóprótein (HDL), minnkuð beinþéttni, óeðlileg kreatíníngildi í blóði, óeðlileg röntgenmynd af brjósti, óeðlileg T-bylgja á hjartalínuriti, óeðlilegar niðurstöður brjóstaómskoðunar, óeðlilegar niðurstöður ómskoðunar eggjastokka



Áverkar og eitranir	
Mjög sjaldgæfar:	áverkar á beinagrind, áverkar á kynfærum, áverkar á mjúkvefjum, áverkar á útlimum, brot í brjóstliðum, hryggbrott, skrámur, tannbrott

\* Þykkun legslímu er staðlað MedDRA heiti fyrir legslímuþykkun sem sést við ómskoðun.

\*\* Tilfelli legslímuofvaxtar byggð á tilkynningu frá rannsakanda frekar en vefjameinafræðiniðurstöðum og kröfðust ekki vefjafræðilegar staðfestingar.

## 4.9 Ofskömmtn

Ekki hefur verið greint frá tilfelli um ofskömmtn FABLYN.

Lasofoxifen hefur verið gefið konum eftir tíðahvörf í stakskömmtnum sem eru allt að 100 mg (200 faldur ráðlagður stakskammtur) og í endurteknum skömmtnum allt að 10 mg/sólarhring (20 faldur ráðlagður skammtur) í allt að eitt ár, án skammtaháðra alvarlegra aukaverkana.

Ekkert sérstakt mótefni er til við FABLYN. Ef um ofskömmtn er að ræða, skal almenn stuðningsmeðferð hafin, sem miðast við einkenni sjúklingsins.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flokkun eftir verkun: sértækur estrógenviðtaka mótari (Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)), ATC flokkur: {not yet assigned}.

Lækkuð estrógenildi eftir tíðahvörf eða eggjastokkanám leiðir til hraðara beintaps vegna aukinnar umsetningar beina, þar sem niðurbrot beina er hraðara en beinmyndun. Aukin umsetning leiðir til hraðara beinataps vegna þess að uppbótarbeinmyndun er ekki nægjanleg til að vega upp á móti niðurbroti beina. Hjá sumum konum leiða þessar breytingar að lokum til minnkaðrar beinþéttni, beinþynningar og aukinnar hættu á beinbrottum, einkum í hrygg, mjöðmum og úlnlið. Hryggjarbrott er algengasta gerð beinbrota vegna beinþynningar hjá konum eftir tíðahvörf.

Lasofoxifen er sértækur estrógenviðtaka mótari með líffræðilega verkun sem er að miklu leyti stjórnað með bindingu við estrógenviðtaka. Bindingin leiðir til virkunar sumra estrógenferla og blokkunar annarra. Lasofoxifen verkar sértækt á vefi og frumur í vefjum sem eru móttækilegir fyrir estrógeni.

Klínískar upplýsingar benda til að FABLYN hafi estrógen-líka örvandi verkun á bein sem og hamlandi verkun á brjóst. Verkun FABLYN kemur fram sem lækkn á gildum fyrir umsetningu beina í blóði og þvagi, aukin beinþéttni og lækkuð tíðni beinbrota.

#### Áhrif á beinagrind:

##### *Umsetning beina*

Í rannsóknum á meðferð við beinþynningu, leiddi FABLYN meðferð til stöðugrar, tölfræðilega marktækrar minnkunar á beintapi og beinmyndunar, sem komu fram í breytingum á gildum fyrir umsetningu beina í blóði og þvagi (t.d. C-telópeptíð og vísbending beinmyndunar: beinmyndandi kalsín (osteocalcín), krosstengdum N-telópeptíðum af I. gerð kollageni og alkalísks fosfatasa í beinum). Lækkun gilda fyrir umsetningu beina var augljós eftir 3 mánuði og var stöðug allt 36 mánaða eftirfylgnitímabilið í undirransókn á PEARL rannsókninni.

5-ára niðurstöður úr stórrí, alþjóðlegri rannsókn á beinbrotum (PEARL)

Áhrif FABLYN á tíðni beinbrota (tafla 2) voru rannsökuð í 5 ár; og beinþéttni og beinvísar hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu voru rannsakaðir í 3 ár í PEARL rannsókninni. Rannsóknarþýðið samanstóð af 8.556 konum eftir tíðahvörf, sem voru með beinþynningu sem skilgreind var sem lítil beinþéttni (beinþéttni í hrygg og mjöðm að minnsta kosti 2,5 staðalfrávikum fyrir neðan meðalgildi hjá heilbrigðum ungum konum). Konurnar sem tóku þátt í rannsókninni voru að meðtali 67 ára (frá 59 til 89) og miðgildi tíma frá tíðahvörfum var 20 ár. Allar konurnar í rannsókninni fengu kalk (1.000 mg/sólarhring) og D vítamín (400-800 a.e./sólarhring).

**Tafla 2. Tíðni beinbrota hjá konum eftir tíðahvörf á 5 ára tímabili**

	FABLYN	Lyfleysa	Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI) samanborið við lyfleysu
Ný hryggjarbrot greind á röntgenmynd Hlutfall sjúklinga með ný beinbrot	n=2.748 5,6%	n=2.744 9,3%	41% <sup>a</sup> (28%, 52%)
Ný hryggjarbrot greind á röntgenmynd hjá sjúklingum með ≥ 1 beinbrot við upphaf rannsóknar Hlutfall sjúklinga með ný beinbrot	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% <sup>b</sup> (21%, 57%)
Ný hryggjarbrot greind á röntgenmynd hjá sjúklingum sem ekki voru með beinbrot við upphaf rannsóknar Hlutfall sjúklinga með ný beinbrot	n=1.970 4,4%	n=1.970 7,4%	41% <sup>c</sup> (23%, 55%)
Beinbrot sem ekki voru hryggjarbrot. Hlutfall sjúklinga með beinbrot sem ekki voru hryggjarbrot	n=2.852 8,1%	n=2.852 10,4%	24% <sup>d</sup> (9%, 36%)
Öll klínísk beinbrot Hlutfall sjúklinga með klínísk beinbrot	n=2.852 9,3%	n=2.852 12,1%	25% <sup>e</sup> (12%, 36%)
Skammstafanir: n= fjöldi sjúklinga; CI = Öryggisbil <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			

*-Röntgenmynduð hryggjarbrot*

FABLYN lækkaði marktækt tíðni nýrra hryggjarbrota (að undanskildum versnunum á fyrri brotum) sem greind voru á röntgenmynd, úr 9,3% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 5,6% hjá þeim sem fengu FABLYN (hlutfallsleg minnkun áhættu = 41%, p < 0,0001). Lækkunin kom fram á fyrsta ári og hélst öll 5 árin.

Hjá konum með tíð hryggjarbrot í upphafi lækkaði FABLYN marktækt tíðni nýrra hryggjarbrota sem greind voru á röntgenmynd úr 14,2% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 8,7% hjá þeim sem fengu FABLYN (hlutfallsleg minnkun áhættu = 42%, p < 0,0004). Hjá konum sem ekki voru með tíð hryggjarbrot við grunnlínu lækkaði tíðni nýrra hryggjarbrota sem greind voru á röntgenmynd marktækt úr 7,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 4,4% hjá þeim sem fengu FABLYN (hlutfallsleg minnkun áhættu = 41%, p < 0,0002).

Marktækt færri konur greindust með fjölda hryggjarbrota á röntgenmynd í FABLYN meðferðarhópnum samanborið við lyfleysuhópinn öll 5 árin sem meðferð stóð yfir (p = 0,0001).

Marktækt færri konur sem fengu meðferð með FABLYN fengu miðlungs alvarleg til alvarleg hryggjarbrot (ákvörðuð með Genant kvarðanum) samanborið við konur sem fengu meðferð með lyfleysu (5,2% þeirra sem fengu meðferð með lyfleysu samanborið við 3,3% sem fengu meðferð með FABLYN; p = 0,0006).

### *-Beinbrot sem ekki eru hryggjarbrot*

FABLYN lækkaði marktækt tíðni beinbrota sem ekki voru hryggjarbrot, úr 10,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 8,1% hjá þeim sem fengu FABLYN (hlutfallsleg minnkun áhættu = 24%,  $p < 0,0020$ ). Lækkunin kom fram á fyrsta árinu og hélst öll 5 árin. Lækkun á tíðni beinbrota, sem ekki voru hryggjarbrot, kom einnig fram hjá konum eftir tíðahvörf, með alvarlega beinþynningu (skilgreind sem beinþéttni T-gildi í lendarhrygg  $\leq 2,5$  í upphafi + tíðni beinbrota eða beinþéttni T-gildi  $\leq 3$ ) ( $p = 0,0183$ ).

### *-Öll klínísk beinbrot*

FABLYN lækkaði marktækt tíðni allra klínískra beinbrota úr 12,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 9,3% hjá þeim sem fengu FABLYN (hlutfallsleg minnkun áhættu = 25%,  $p < 0,0004$ ). Minnkunin kom fram á fyrsta árinu og hélst öll 5 árin.

### *-Beinþéttni*

Í 3 ára undirransókn á PEARL rannsókninni ( $n=760$ ) jók FABLYN marktækt beinþéttni (samanborið við lyfleysu) í lendarhrygg (3,3%), í mjöðmum (3,0%), í lærleggshálsi (3,3), í lærleggshnútu (3,6%), í innri lærleggshnútsvæði (2,6%), í Ward þríhyrningi (5,9%) og í framhandlegg (1,8%) eftir 3 ár. FABLYN jók einnig marktækt heildarbeinmassa alls líkamans (BMC) samanborið við lyfleysu eftir 3 ár. Einnig sást marktæk aukning á beinmassa þegar eftir 3 mánuði, í lendarhrygg og mjöðmum.

Gerð var greining á einstaklingum sem vísað var til læknisins til mats á meðferð með annars konar lyfjum við beinþynningu þegar eitt af eftirfarandi sást: a)  $\geq 7\%$  minnkun á beinþéttni í lendarhrygg eða  $\geq 10\%$  minnkun á beinþéttni í lærleggshálsi við 12. mánuð; b)  $\geq 11\%$  minnkun á beinþéttni í lendarhrygg eða  $\geq 14\%$  minnkun á beinþéttni á lærleggshálsi við 24. mánuð; c)  $\geq 2\%$  hryggjarbrot sem greind voru á röntgenmynd í rannsókninni við 24. mánuð. Tilvísanirnar voru marktækt færri hjá FABLYN hópnum (0,9%) samanborið við lyfleysuhópinn (3,3%).

### *Niðurstöður úr eins-árs rannsókn á einstaklingum frá Asíu*

Einnig voru rannsökuð áhrif FABLYN á beinmassa hjá konum eftir tíðahvörf, sem voru með beinþynningu og komu frá Japan, Kóreu og Tævan, í eins-árs, slembiraðari, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu á beinþéttni. Rannsóknarþýðið samanstóð af 497 konum með beinþynningu sem skilgreind var sem beinþéttni í mjóbaki (T-gildi  $\leq 2,5$ ). Meðalaldur kvennanna í rannsókninni voru 63 ár (frá 44 til 79) og miðgildistími frá tíðahvörfum var 13 ár. Allar konurnar í rannsókninni fengu kalk (600-1200 mg/sólarhring) og D vítamín (400-800 mg a.e./sólarhring).

Í rannsókninni jók FABLYN marktækt beinþéttni í hrygg og mjöðm (allri mjöðminni og öllum einstökum hlutum mjaðmarinnar) um 2 til 4%. Lyfið lækkaði einnig gildi fyrir umsetningu beina.

### *Vefjafræði beina*

Bein sem myndast á fyrstu tveimur árum lasofoxifen meðferðar eru eðlileg af gæðum. Til að meta gæði beina, voru tekin vefjasýni úr beinum hjá 71 konu eftir tíðahvörf, sem tóku þátt í rannsóknnum á beinþéttni, eftir 2 ára meðferð. Eftir meðferð með lasofoxifeni komu engar vísbendingar fram um beinmeyru, netjuhersli í beinmerg eða eiturveikun á frumum, ofin bein (woven bones) eða annan afbrigðileika sem hafði áhrif á gæði beina.

### Áhrif á legslímu:

Greint var frá eftirfarandi niðurstöðum úr PEARL rannsókninni á áhrifum á legslímu eftir 5 ára meðferð með Fablyn.

Enginn munur var á konum sem fengu meðferð með FABLYN og konum sem fengu meðferð með lyfleysu varðandi tíðni legslímukrabbameins og legslímuofvaxtar.

Lasofoxifen er hugsanlega tengt góðkynja breytingum í legslímu; blöðrubreytingum í legslímu sem sáust við ómskoðun og vefjafræðilega góðkynja blöðrurýrnun (afbrigði legslímurýrnunar), sem stuðlar að um það bil 1,5 mm aukningu á meðal-legslímuþykkun. Læknisfræðilega, réttlæta þessar góðkynja niðurstöður ekki frekari rannsókn hjá konum sem eru ekki með blæðingar úr leggöngum, samkvæmt klínískum leiðbeiningum varðandi konur eftir tíðahvörf (sjá kafla 4.4).

Tíðni blöðrubreytinga í legslímu og þykkun í legslímu var greind hjá einstaklingum í undirhópi rannsóknarþýðisins (298 sjúklingar) með árlegri ómskoðun um leggöng í 3 ár. Hjá konum sem fengu lyfleysu var tíðni blöðrubreytinga 1,9% á þriggja ára tímabili en hjá þeim konum sem fengu Fablyn var tíðnin 20,4%. Allar vefjafræðilegar niðurstöðurnar voru góðkynja. Konur sem fengu meðferð með lyfleysu voru með 0,7 mm meðalminnkun frá upphafsgildum á þykkun legslímu á þriggja ára tímabili, á meðan konur sem fengu meðferð með FABLYN voru með 1,4 mm meðalaukningu. Aukningin sást við 12. mánuð og jókst ekki marktækt til loka 3 ára tímabilsins. Í sumum tilvikum hurfu þessar breytingar sjálfkrafa meðan á meðferð stóð.

Hjá heildarfjölda kvenna sem var með leg í upphafi rannsóknar, var greint frá vefjafræðilega góðkynja sepum í legslímu hjá 34 af 2.302 (1,5%) sem fengu meðferð með FABLYN, samanborið við 18 af 2.309 (0,8%) kvenna sem fengu meðferð með lyfleysu. Í undirhóp rannsóknarþýðisins (1.080 sjúklingar) sem áætlað var rannsaka hjá vefjafræði legslímu í ómskoðun um leggöng eftir 3 ár, var greint frá vefjafræðilega góðkynja sepum í legslímu hjá 20 af 366 (5,5%) kvenna sem fengu meðferð með FABLYN og 12 af 360 (3,3%) kvenna sem fengu meðferð með lyfleysu.

Heildartíðni blæðinga frá leggöngum var lítil ( $\leq 2,6\%$  hjá öllum meðferðarhópum). Greint var frá blæðingu frá leggöngum hjá 74 (2,6%) kvenna sem fengu meðferð með FABLYN, samanborið við 37 (1,3%) kvenna sem fengu meðferð með lyfleysu. Fjöldi þátttakenda sem hættu meðferð vegna blæðinga frá leggöngum var lítil [FABLYN: 4 (0,1%), lyfleysa: 0].

Fjöldi legnáma hjá hópnum sem fékk meðferð með FABLYN (27/2.302 sjúklingar, 1,2%) og í hópnum sem fékk lyfleysu (24/2.309 sjúklingar, 1,0%) var svipaður. Til að meta áhrif FABLYN á sjúkdómsgreiningaraðgerðir í legi (t.d. legspeglun, ómmynd af legi með saltvatnsinnælingu, legslímuvefsýni, sepanám, eða útvíkkun og útskaf), var framkvæmd greining á konum án ráðgerðs eftirlits með ómskoðun um leg (4.055 sjúklingar). Gerð var greiningaraðgerð hjá fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með FABLYN (7,0%) samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (2,7% sjúklinga). Greiningaraðgerðir á legi voru gerðar hjá fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með FABLYN vegna blæðinga frá leggöngum (samkvæmt rannsóknaráætlun) og einkennalausra breytinga í legslímu (t.d. stilkæxli í legi, þykkun legslímu).

#### Áhrif á brjóst.

Á 5 ára tímabili PEARL rannsóknarinnar (sem 8.556 sjúklingar tóku þátt í), minnkaði FABLYN meðferð áhættu á ífarandi brjóstakrabbameini um 85% (lyfleysa: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (CI 0,04, 0,50)), hættu á öllum brjóstakrabbameinum um 79% (lyfleysa: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (CI 0,08, 0,55)), áhættu á estrógenviðtaka jákvæðu ífarandi brjóstakrabbameini um 83% (lyfleysa: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (CI 0,05, 0,57)) og áhættu á estrógenviðtaka jákvæðu brjóstakrabbameini um 81% (lyfleysa: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19 (CI 0,07, 0,56)) samanborið við lyfleysu. FABLYN hefur engin áhrif á áhættu á estrógenviðtaka neikvæðu brjóstakrabbameini eða estrógenviðtaka neikvæðu ífarandi brjóstakrabbameini. Þessar athuganir styðja þá ályktun að lasofoxifen hafi enga innri verkun á estrógenörva í brjóstavef.

### Áhrif á umbrotsefni lípíða og hætta á hjarta- og æðasjúkdómum:

Áhrif FABLYN á blóðfitumynstur voru metin í 3-ára undirransókn PEARL rannsóknarinnar. Í undirransókninni voru 1.014 konur sem komnar voru yfir tíðahvörf. Hlutfallslega miðað við lyfleysu minnkaði FABLYN marktækt heildarkólesteról, LDL kólesteról, LDL tengd apólípóprótein B-100 og C-hvarfgjörn prótein sem eru mjög næm (meðaltalsbreyting -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5%, talið upp í sömu röð). Engar marktækar breytingar samanborið við lyfleysu sáust á HDL-kólesteróli eða VLDL kólesteróli. Tölfræðilega marktæk aukning sást varðandi apólíprótein A-1, sem er tengt við HDL kólesteról, og þríglýseríð í sermi (meðaltalsbreyting samanborið við lyfleysu 6,1% og 4,9%, talið upp í sömu röð).

Eftir 5 ár var tíðni meiriháttar kransæðasjúkdóma hjá rannsóknarþýðinu í heild (N=8.556), þar með talin dauðsföll vegna hjartadrepis, hjartadrep sem ekki var banvænt, nýr blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta, sjúkrahússinnlagnir vegna hvikullar hjartaangar og kransæðaaðgerðir marktækt lægri. Það voru 0,51 tilfelli/100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með FABLYN, samanborið við 0,75 tilfelli/100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (HR 0,68; 95% CI 0,50, 0,93, p=0,016). Í sömu rannsókn var engin aukning á tíðni heilablóðfalls eftir 5 ár, þar með talið heilablóðfall vegna blæðingar, blóðþurrðar, blóðreks, ótilgreindrar gerðar heilablóðfalls og skammvinnis blóðþurrðarkasts, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með FABLYN. Tilfelli voru 0,48/100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu og 0,36 tilfelli/100 sjúklingaár meðal sjúklinga sem fengu meðferð með FABLYN (HR = 0,75; 95% CI 0,51, 1,10, p=0,140).

### Áhrif á skapa- og leggangarýrnun (VVA):

Áhrif FABLYN meðferðar á VVA var rannsökuð í tveimur 12 vikna III. stigs rannsóknum hjá konum eftir tíðahvörf, sem voru með miðlungs alvarlegar til alvarlegar vísbendingar og einkenni um VVA, óháð beinþynningu (þar sem 889 sjúklingar tóku þátt). Í þessum rannsóknunum dró lyfið úr alvarleika helstu einkenna VVA, sem ollu sjúklingum mestum óþægindum við upphaf rannsóknarinnar, lækkaði sýrustig legganga, minnkaði hlutfall parabasal frumna í leggöngum á þroskamælikvarða (maturation index (MI)) og jók hlutfall yfirborðsfrumna á MI. Greint var frá svipuðum niðurstöðum varðandi sýrustig legganga og þroskastig (MI) legganga í PEARL rannsókninni.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Dreifing og brotthvarf lasofoxifens voru metin hjá 758 sjúklingum í hefðbundnum klínískum lyfjahvarfarannsóknunum. Lyfjahvarfaupplýsingar frá yfir 2.000 konum eftir tíðahvörf, þar á meðal sjúklingum í sértækum klínískum rannsóknum á beinþynningu, voru hluti lyfjahvarfagreiningar á þýði.

### Frásög:

Lasofoxifen frásogast hægt frá meltingarvegi og næst hámarks plasmabéttni á að meðaltali 6 klst. eftir inntöku. Inntaka fituríkrar máltíðar breytir ekki aðgengi lasofoxifens eftir inntöku. FABLYN má gefa hvenær sem er sólarhrings án tillits til neyslu fæðu eða drykkjar.

### Dreifing:

Sýnilegt dreifingarrúmmál (V/F) lasofoxifens hjá konum eftir tíðahvörf er u.þ.b. 1.350 lítrar.

Lasofoxifen er að miklu leyti próteinbundið í plasma hjá mönnum (>99%). Lasofoxifen binst bæði albúmíni og alfa-1 sýru glýkópróteinum; hinsvegar hefur það hvorki áhrif á bindingu warfarins né próranólóls.

### Umbrot:

Umbrot og losun lasofoxifens hjá mönnum hefur verið ákvarðað eftir inntöku af 14 C merktu lasofoxifeni. Lasofoxifen er mikið umbrotið hjá mönnum. Fimm umbrotsleiðir lasofoxifens hafa verið auðkenndar: bein glúkúroníðtenging; bein sulfatsamtenging, hýdroxýltenging á fenýlanín tetraline hluta (með síðari samtengdu niðurbroti á miðlægum katekólámínunum með metýleringu og glúkúroníðtengingu); oxun á pírrólíndónhring; og fenýlanín hýdroxýltengingu. Þrjár umbrotsleiðir lasofoxifens voru uppgötvaðar í plasma: bein glúkúroníðsamtenging, glúkúroníð hýdroxýltengds umbrotsefnis, og metýlering katekólámíns.

Bindisækni aðal umbrotsefna lasofoxifens í blóðrásinni voru að minnsta kosti 31-falt minni en bindisækni umbrotsefna lasofoxifens fyrir alfa viðtaka estrógens og 18 falt minni en beta viðtaka estrógens, talið í sömu röð, sem bendir til að þessi umbrotsefni séu ólíkleg til að stuðla að lyfjafræðilegri virkni lasofoxifens. Tvær helstu brotthvarfsleiðir lasofoxifens úr blóðrásinni eru oxun fyrir tilstilli fjölda cýtókróma P450 þar með talin CYP2D6 og 3A4/5, og samtenging lasofoxifens. Greinileg úthreinsun lasofoxifens eftir inntöku (CL/F) hjá konum eftir tíðahvörf er u.þ.b. 6,6 l/klst.

#### Brotthvarf:

Helmingunartími lasofoxifens er u.þ.b. 6 sólarhringar. Lasofoxifen og umbrotsefni þess skiljast aðallega út með hægðum, útskilnaður með þvagi er aðeins lítill þáttur í útskilnaði efna sem tengjast virka efninu. Eftir inntöku af 14 C merktu lasofoxifeni í lausn hjá mönnum, fannst um það bil 72% af geislavirkum skammti á 24. degi (u.þ.b. 66% í hægðum og 6% í þvagi). Minna en 2% af gefnum skammti fannst í þvagi sem óbreytt lasofoxifen.

#### Línulegt hlutfall/ólínulegt hlutfall:

Lasofoxifen sýnir línulegt hlutfall lyfjahvarfa á stóru skammtabili eftir gjöf stakskammts (allt að 100 mg) og endurtekna skamta (allt að 20 mg einu sinni á sólarhring). Lyfjahvarfa jafnvægi lasofoxifens eru samkvæmt því sem búist er við miðað við lyfjahvörf stakskammts.

Við jafnvægi, er helmingunartími lasofoxifens hjá konum eftir tíðahvörf um það bil 6 sólarhringar, sem leiðir til lítilsháttar óstöðugleika í þéttni yfir 24 klst. skömmtunarbíl (bíl milli skamta).

#### Börn:

Lyfjahvörf lasofoxifens hafa ekki verið metin hjá börnum.

#### Aldraðir:

Enginn mikilvægur klínískur munur kom fram á lyfjahvörfum lasofoxifens á aldursbilinu 40 til 80 ár, byggt á niðurstöðum á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

#### Kynþáttur:

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom ekki fram merkjanlegur munur á lyfjahvörfum lasofoxifens hjá mismunandi kynþáttum. Greiningin tók til 2.049 kvenna, sem komnar voru yfir tíðahvörf, hópurinn samanstóð af 85,5% af hvíta kynstofninum, 8,6% frá Suður-Ameríku, 3,4% frá Asíu og 1,9% sem voru bandarískar af afrískum uppruna. Niðurstöðurnar úr I. stigs rannsókn á japönskum konum og konum af hvíta kynstofninum voru í samræmi við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og leiddu ekki ljós greinanlegan mun á lyfjahvörfum lasofoxifens hjá þessum tveimur hópum.

#### Kyn:

Lyfjahlvörf lasofoxifens hafa ekki verið metin með tilliti til kyns, þar sem FABLYN er eingöngu ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahlvörf.

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:

Lasofoxifen var rannsakað með stökum 0,25 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með væga til miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Útsetning lasofoxifens í plasma var um það bil sú sama hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A) og jókst lítillega (38%) hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) samanborið við heilbrigða einstaklinga. Munurinn er ekki talinn hafa klíníska þýðingu. Ekki er þörf á skammtaaðlögun FABLYN hjá einstaklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Ekki hefur verið gerð rannsókn hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### Sjúklingar með nýrnaskerðingu:

Þar sem minna en 2% af lasofoxifeni finnst í þvagi sem óbreytt virkt efni, hefur rannsókn á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi ekki verið framkvæmd. Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum kom ekki fram munur sem hafði klíníska þýðingu hvað varðar lyfjahlvörf lasofoxifens hjá konum eftir tíðahlvörf með áætlaða úthreinsun kreatíníns sem var allt niður í 32 ml/mín og hjá þeim sem voru með eðlilega kreatínín úthreinsun. Ekki er þörf á skammtaaðlögun FABLYN hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lasofoxifen hafði ekki eiturvefingun á erfðaeftirbúningi í þeim mörgu rannsóknum sem framkvæmdar voru. Í tveggja ára krabbameinsrannsóknum á rottum ( $\geq 1$  mg/kg/sólarhring, 7 föld almenn útsetning sem verður eftir 0,5 mg/sólarhrings skammt hjá mönnum, byggt á AUC í plasma) kom fram aukin tíðni nýrnapiplukirtilæxla og krabbameins hjá karlrotum og kornfrumuæxla á eggjastokka kvenrottum. Í samsvarandi 2 ára rannsóknum á músum ( $\geq 2$  mg/kg/sólarhring, minni en almenn útsetning eftir 0,5 mg/sólarhrings skammt hjá mönnum, byggt á AUC í plasma) kom fram aukin tíðni nýrnabarkarkirtilæxla og krabbameins, millivefs frumuæxla í eistum, góðkynja og illkynja æxla í eggjastokkum og góðkynja kirtilsepa í legi. Þrátt fyrir að öll þessi æxli séu talin orsakast af sérstökum áhrifum hormóna hjá nagdýrum er mikilvægi þeirra fyrir menn ekki þekkt sem stendur. Byggt á klínískum niðurstöðum úr 3- og 5-ára rannsóknum var tíðni krabbameins meðan á lasofoxifen meðferð stóð ekki hærri en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Lasofoxifen hafði ekki vansköpunarmyndandi áhrif hjá rottum í skömmtum allt að 10 mg/kg (um það bil 53 falt AUC hjá mönnum) eða kanínum í skömmtum allt að 3 mg/kg (minna en almenn útsetning hjá mönnum). Aukin tíðni bakraufarleysis, vefjavanþroska í hala, bjúg og kreppu í útlimum, sem sást hjá fósturum rottum sem fengu skammta sem voru 100 mg/kg (um það bil 400 falt AUC hjá mönnum), var tengd auknum dauðsföllum fósturvísu-fóstra og almennum þroskamisbresti. Í frjósemisrannsóknum sem framkvæmdar voru á rottum með lasofoxifeni, komu fram lítilsháttar áhrif á æxlunargetu karldýra við  $\geq 10$  mg/kg/sólarhring (um það bil 42 falt AUC hjá mönnum) eins og sannaðist með lækun á mælikvarða mökunar, hreiður stöðum og fósturum sem getin eru. Minnkuð frjósemi, og aukinni tíðni fósturláta fyrir og eftir hreiðrun sem leiddi til færri unga í goti og lengri meðgöngu hjá kvendýrum sem fengu meðferð með  $\geq 0,01$  mg/kg/sólarhring (undir mörkum almennrar útsetningar hjá mönnum). Í forburðar- og eftirburðarrannsókn á rottum við  $\geq 0,01$  mg/kg/sólarhrings skammta seinkaði lasofoxifen og/eða raskaði fæðingum, jók dánartíðni afkvæma í fæðingu, breytti því hvenær þroskaáfangar náðust, og dró úr vexti. Í heildina eru þau æxlunar- og þroskaáhrif sem sást hjá dýrum í samræmi við SERM lyfjaflokkinn.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

## 6.1 Hjálparefni

### Töflukjarni:

Vatnsfrír laktósi

Örkristallaður sellulósi

Natríumkroskaramellósi

Vatnsfrí kísílkvoða

Magnesíumsterat

### Töfluhúð

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

Hýprómellósa

Laktósaeinhýdrat

Títantvíoxíð (E171)

Triacetin

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

4 ár

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

FABLYN filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í PVC álþynnum eða HDPE glösum með pólýetýlen/álþynnu fóðruðu pólýprópýlen barnaöryggisloki.

Þynnupakkningar með 7, 28 eða 30 töflum og glös með 90 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.



## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

24. febrúar 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)  
<http://www.emea.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

**VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG  
FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR  
LOKASAMPYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

Á ekki við

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Þýskaland.

**B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Markaðsleyfishafi verður að tryggja að, áður en að markaðssetningu kemur, allir læknar sem gert er ráð fyrir að ávísi FABLYN eða fyrirskipi ómskoðun sjúklinga sem fá meðferð með FABLYN, fái aðgang að þjálfunaráætlun sem stuðlar að takmörkun áhættu.

Þjálfunaráætlunin skal vera bæði á tölvutæku og útprentuðu formi, sem er nákvæmlega eins hvað innihald varðar.

Þjálfunaráætlunin skal vera aðgengileg samkvæmt eftirfarandi leiðum:

- Á vefnum
- Á geisladiski
- Prentuð á pappír

Þjálfunaráætlunin skal innihalda eftirfarandi mikilvæg skilaboð:

- FABLYN eykur hættu á bláæðasegareki (VTE).
- Aðferðir sem ráðlagðar eru til lækkunar áhættu á bláæðasegareki, byggð á Samantekt á eiginleikum lyfs, þar á meðal frábending FABLYN hjá sjúklingum með virkt bláæðasegarek eða fyrri sögu um bláæðasegarek.
- FABLYN veldur formfræðilegum breytingum, einkum blöðrurýrnun í legslímu. Þetta veldur aukinni meðalþykknun á legslímu.
- Byggt á klínískum rannsóknum eru formfræðilegar breytingar af völdum FABLYN góðkynja og þarfnast ekki frekari rannsókna, nema ef vart verður blæðinga úr leggöngum af óþekktum orsökum.
- Tilvísun í opinberar alþjóðlegar viðmiðunarreglur varðandi eftirlit í legi.

- Nauðsyn þess að hætta meðferð með FABLYN og að rannsaka það þegar vart verður blæðinga úr legi af óþekktum orsökum.

Þjálfunaráætlunin skal innihalda heildartexta Samantektar á eiginleikum lyfs.

Markaðsleyfishafinn skal einnig útvega aðgang að þjálfunaráætlun fyrir meinafræðinga. Þessi þjálfunaráætlun skal beina athyglinni að túlkun legslímuvefsýna kvenna sem fá meðferð með FABLYN. Hún verður að vera samkvæmt opinberum alþjóðlegum viðmiðunarreglum og stutt af rannsóknarniðurstöðum sem birtar eru í virtum, ritrýndum læknaritum.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

*Lyfjagát*

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

*Áætlun um áhættumat (Risk Management Plan)*

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að framkvæma rannsóknir og viðbótarverkefni tengd lyfjagát sem skilgreindir eru í áætlun um lyfjagát (Pharmacovigilance Plan), sem lýst er í útgáfu 2.1 af áætlun um áhættumat (Risk Management Plan) og birt er í Markaðsleyfisúmsókninni, kafla 1.8.2. og öllum síðari endurskoðunum á áætlun um áhættustjórnun sem samþykkt er af sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP).

Uppfærð áætlun um áhættumat (Risk Management Plan), samkvæmt leiðbeiningum sérfræðinefndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP), skal senda samtímis næstu reglubundnu skýrslu um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal senda uppfærða áætlun um áhættumat:

- Þegar nýjar upplýsingar koma fram sem geta haft áhrif á núgildandi öryggis upplýsingar, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga talið frá því að mikilvægum áfanga er náð (varðandi lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu).
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGAR (30 filmuhúðaðar töflur)**

**1. HEITI LYFS**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur lasofoxifen tartat, samsvarandi 500 míkrogrömmum af lasofoxifeni.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa.

Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Innsiglið pakkning.

Notið ekki ef innsiglið er rofið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FABLYN



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGAR (7 filmuhúðaðar töflur)**

**1. HEITI LYFS**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur lasofoxifen tartat, samsvarandi 500 míkrogrömmum af lasofoxifeni.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa.

Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Innsiglið pakkning.

Notið ekki ef innsiglið er rofið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FABLYN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FLÖSKUPAKKNINGAR (90 filmuhúðaðar töflur)**

**1. HEITI LYFS**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur lasofoxifen tartat, samsvarandi 500 míkrogrömmum af lasofoxifeni.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa.

Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Innsiglið pakkning.

Notið ekki ef innsiglið er rofið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FABLYN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGAR (28 filmuhúðaðar töflur)**

**1. HEITI LYFS**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur lasofoxifen tartat, samsvarandi 500 míkrogrömmum af lasofoxifeni.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa.

Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Innsiglið pakkning.

Notið ekki ef innsiglið er rofið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FABLYN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**FLÖSKUMIÐI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

90 filmuhúðaðar töflur

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR -7töflur**

**1. HEITI LYFS**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Eberth

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNAÐ**

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR - 30 töflur**

**1. HEITI LYFS**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Eberth

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNAÐ**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR - 28 töflur**

**1. HEITI LYFS**

FABLYN 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

lasofoxifen

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Eberth

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNAÐ**

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### FABLYN 500 míkrogrömm Filmuhúðaðar töflur lasofoxifen

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um FABLYN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka FABLYN
3. Hvernig taka á FABLYN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á FABLYN
6. Aðrar upplýsingar

### 1. UPPLÝSINGAR UM FABLYN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

FABLYN er notað til meðferðar við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf (beinþynning í tengslum við tíðahvörf), sem eru líklegar til að beinbrotna, einkum í hrygg, mjöðmum og úlnliðum. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem ekki eru hormón og kallast sértækur estrógenviðtaka mótari (Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)).

FABLYN dregur úr áhættu á bæði hryggjarbrotum (samfalli hryggjarliða) og annarskonar brotum hjá konum sem eru með beinþynningu eftir tíðahvörf, en dregur ekki úr hættu á mjaðmarbrotum.

### 2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ TAKA FABLYN

#### Ekki má taka FABLYN

- ef þú ert með ofnæmi fyrir lasofoxifeni eða einhverju öðru innihaldsefni FABLYN.
- ef þú ert með eða hefur áður verið með blóðtappa, t.d. í æðum, lungum eða augum (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek eða segamyndun í sjónuæðum).
- ef þú ert með einhverjar blæðingar úr leggöngum. Læknirinn verður að rannsaka það **áður en meðferð hefst**.
- ef einhver möguleiki er á að þú gætir ennþá orðið þunguð.
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

#### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun FABLYN

- **ef þú ert rúmföst í einhvern tíma**, t.d. ef þú þarft að fara á sjúkrahús eða ef þú þarft að liggja fyrir í rúminu á meðan þú jafnar þig eftir aðgerð eða sjúkdóm, þar sem það getur aukið líkurnar á blóðtappa (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek eða segamyndun í sjónuæðum). **Læknirinn getur ráðlagt að þú hættir meðferð að minnsta kosti 3 vikum áður en þú þarft að vera rúmföst.** Þú getur hafið meðferð með FABLYN að nýju um leið og þú getur farið að hreyfa þig, og í samráði við lækninn.

- ef þú tekur FABLYN skaltu ganga um eða gera æfingar með fótleggjum og fótum með reglulegu millibili, þegar þú ferðast langar leiðir. Ástæðan er sú að löng seta í sömu stöðu getur hindrað blóðflæði og aukið hættu á blóðtöppum.

Ólíklegt er að FABLYN orsaki blæðingar úr leggöngum. Því eru blæðingar úr leggöngum meðan á FABLYN meðferð stendur óvæntar. Þú skalt láta lækni þinn rannsaka hver ástæðan er.

Af eftirfarandi ástæðum gæti þetta lyf hugsanlega ekki hentað þér. **Þú skalt ráðfæra þig við lækni áður en þú byrjar að taka FABLYN:**

- ef þú ert með eða hefur fengið brjóstakrabbamein.
- ef þú verður vör við eitthvað óeðlilegt við brjóstin af óþekktri orsök.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.

### **Taka annarra lyfja**

Látið lækni þinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Ef þú notar estrógenuppþótarmeðferð (ERT) eða hormónauppþótarmeðferð (HRT) getur verið að FABLYN henti þér ekki.

### **Ef FABLYN er tekið með mat eða drykk**

FABLYN má taka með eða án matar og drykkjar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

FABLYN er eingöngu ætlað konum eftir tíðahvörf. Konur sem enn geta orðið þungar mega ekki taka lyfið.

Taktu ekki FABLYN ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti þar sem lyfið getur farið yfir í brjóstamjólkina.

### **Akstur og notkun véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

FABLYN hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni FABLYN**

FABLYN inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## **3. HVERNIG TAKA Á FABLYN**

Taktu FABLYN alltaf eins og lækni þinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki vis um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá lækni þínu eða lyfjafræðingi. Venjulegur skammtur er ein tafla á sólarhring.

Gleyptu töfluna í heilu lagi. Þú mátt taka töfluna með eða án matar.

Ef þú vilt getur þú tekið töfluna með vatni eða öðrum drykk af eigin vali.

Lækni þinn getur einnig ráðlagt þér að taka kalk og D vítamín til uppþótar meðan þú ert á meðferð með FABLYN, ef hann álitur að dagleg neysla sé ekki næganleg.

### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn**

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur fleiri töflur en mælt er fyrir um.

#### **Ef gleymist að taka FABLYN**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næstu töflu og haltu áfram eins og áður.

#### **Ef hætt er að taka FABLYN**

Þú skalt ráðfæra þig við lækninn áður en þú hættir að taka FABLYN.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR**

Eins og við á um öll lyf getur FABLYN valdið aukaverkunum en það gerist það gerist bó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanirnar sem komu fram í rannsóknum voru vægar.

Þessar aukaverkanir geta komið fram í ákveðinni tíðni, sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar aukaverkanir: koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum
- Algengar: koma fyrir hjá 1-10 af hverjum 100 notendum
- Sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1-10 af hverjum 1.000 notendum
- Mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1-10 af hverjum 10.000 notendum
- Koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum
- Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum Þessar aukaverkanir geta komið fram í ákveðinni tíðni, sem er skilgreind á eftirfarandi hátt

#### **Mjög algengar aukaverkanir:**

- Vöðvakrampar

#### **Algengar aukaverkanir:**

- Hitasteypur
- Hægðatregða
- Þrýstingur í neðri hluta kviðar
- Útferð úr leggöngum
- Mikil svitamyndun

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir:**

- Þvagfærasýking, sviði við þvaglát, bráð þvaglátsþörf, þvagleki
- Kviðverkur eða þrýstingur, verkur í baki, hálsi, liðum eða brjósti
- Þreyta, óeðlilegar eða miklar blæðingar, oft frá nefi
- Sykursýki (dæmigerð einkenni eru mikill þorsti, tíð þvaglát)
- Brunatilfinning, sundl, dofi, minnisskerðing, skerðing eða að hluta til missir getu til að hreyfa útlimi, höfuðverkur, fótaóeirð (ómótstæðileg þörf til að hreyfa fótleggi til að stöðva óþægilega eða skrýtna tilfinningu)
- Óeðlilegur eða óreglulegur hjartsláttur, hraðari hjartsláttur
- Bjúgur á höndum, handleggjum, fótum eða fóleggjum, verkir í útlimum
- Hósti, öndunarerfiðleikar, stíflað nef, nefrennsli
- Munnþurrkur, vindgangur (óeðlilega mikið loft í maga eða þörmum), magaverkur

- Augnþurrkur, hármisur, húðútbrot, nætursviti, kláði, hitatilfinning, þyngdaraukning
- Brjóstaspenna, brjóstverkur, blæðingar úr leggöngum, kláði í kynfærum

#### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:**

- Sýking í eyra, auga, öndunarferum eða húð, niðurgangur, blóð í hægðum
- Sýking í eyra, auga, öndunarferum eða húð, niðurgangur, blóð í hægðum
- Breyting á matarlyst
- Óeðlilegir draumar, skapsveiflur
- Sundl, breytt bragðskyn, flog, mígreni, máttleysi í handleggjum og fótleggjum, settaugarbólga (verkur sem finnst í mjóbaki, rasskinn, og/eða annars staðar í fótlegg og fæti; einkum öðru megin á líkamanum)
- Sjónskerðing, augnverkur, kláði í augum, bólga á augnlokum, roði í augum, eyrnaverkur
- Sár á vörum, breytingar á hægðavenjum, kyngingarerfiðleikar, sár í munni, brjóstsviði, verkur í munni, verkur í endaparmi
- Gula (gul húð og augnahvíta), breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi
- Húðþurrkur, óvenjuleg háráferð, naglakvillar, húðútbrot, dökkun húðar, breytt lögum fingra, sár á húð
- Sársaukafull þvaglát, blóð í þvagi
- Seyting úr brjóstum, hnúður í brjósti, verkur í leggöngum, æðahnútar
- Minnkaður æðasláttur í fótum, marblettir

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

## **5. HVERNIG GEYMA Á FABLYN**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota FABLYN eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á er á þynnunni eða merkimiðanum og á öskjunni á eftir „EXP:“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram..

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6. AÐRAR UPPLÝSINGAR**

### **Hvað inniheldur FABLYN**

- Virka/virku innihaldsefnið er lasofoxifen. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lasofoxifen tartrat sem samsvarar 500 míkrogrömm af lasofoxifeni.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrír laktósi; örkristallaður cellulósi; natríumkroskaramellósi; kísilkvoðutvíoxíð; vatnsfrí kísilkvoða; magnesíumsterat; sunset yellow FCF aluminium lake (E110); hýprómellósa; laktósaeinhýdrat; títantvíoxíð (E171) og triacetin

### **Útlit FABLYN og pakkningastærðir**

FABLYN töflur eru þríhyrningslaga, ferskjulitaðar, filmuhúðaðar töflur merktar „Pfizer“ á annarri hliðinni og „OPR 05“ á hinni.

Töflurnar eru fáanlegar í þynnupakkningum með 7, 28 eða 30 töflum og í flöskum með 90 töflum. Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

Markaðsleyfishafi er Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Þýskaland.

Framleiðandi er Pfizer Manufacturing Deutschland, GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Þýskaland.

**Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/YYYY}.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi