

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat lasofoxifentartraat, overeenkomend met 500 microgram lasofoxifen vrije base.

Hulpstof: Iedere filmomhulde tablet bevat 71,34 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Driehoekige, perzikkleurige, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde "Pfizer" en aan de andere zijde "OPR 05" gegraveerd.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

FABLYN is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen. Er is een significante afname in de incidentie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen maar niet van heupfracturen aangetoond (zie rubriek 5.1).

Wanneer voor de postmenopauzale vrouw tot de keuze van FABLYN of andere behandelingen, met inbegrip van oestrogenen, wordt overgegaan, moet rekening worden gehouden met menopauzale symptomen, effecten op baarmoeder- en borstweefsel, en de cardiovasculaire risico's en voordelen (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Volwassenen (postmenopauzale vrouwen):

De aanbevolen dosis is één 500 microgram tablet per dag.

De tablet kan op elk moment van de dag worden ingenomen zonder dat hierbij rekening hoeft te worden gehouden met het innemen van eten of drinken.

Calcium- en/of vitamine D-supplementen dienen aan het dieet te worden toegevoegd als de dagelijkse inname hiervan onvoldoende is. Postmenopauzale vrouwen hebben gemiddeld 1.500 mg/dag elementair calcium nodig. De aanbevolen inname van vitamine D is 400-800 IE per dag.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Er is geen indicatie voor FABLYN bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar aangezien het geneesmiddel alleen is bestemd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. Om deze reden zijn veiligheid en werkzaamheid niet onderzocht (zie rubriek 5.2).

#### Oudere vrouwen (65 jaar en ouder):

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere vrouwelijke patiënten (zie rubriek 5.2).

#### Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Veiligheid en werkzaamheid van lasofoxifen zijn niet beoordeeld bij patiënten met leverinsufficiëntie met een leverfunctietest > 1,5 ULN; daarom dient FABLYN met voorzichtigheid te worden toegepast bij deze patiënten.

#### Nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Veiligheid en werkzaamheid van lasofoxifen zijn niet beoordeeld bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie; om deze reden dient FABLYN met voorzichtigheid te worden toegepast bij deze patiënten.

Vanwege de chronische aard van het ziekteproces is FABLYN bedoeld voor langetermijngebruik (zie rubriek 5.1).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder diep veneuze trombose, longembolie en trombose in de vena retinalis.

Onverklaarde uteriene bloeding.

Zwangerschap en borstvoeding. FABLYN mag alleen worden gebruikt door postmenopauzale vrouwen. Het mag niet worden ingenomen door vruchtbare vrouwen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In klinisch onderzoek hadden met FABLYN behandelde vrouwen een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische voorvallen (diepe veneuze trombose en longembolie) in vergelijking met placebo. Ook andere veneuze trombo-embolische voorvallen konden voorkomen. Ook een minder ernstig voorval, oppervlakkige tromboflebitis, is vaker gemeld met FABLYN dan met placebo. De baten/risico-verhouding dient overwogen te worden bij patiënten met een risico op veneuze trombo-embolische voorvallen van welke etiologie dan ook (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Omdat immobilisatie het risico op veneuze trombo-embolische voorvallen, onafhankelijk van de therapie, verhoogt, dient het gebruik van FABLYN ten minste 3 weken voorafgaand aan en tijdens langdurige immobilisatie (bijv. bij herstel na een operatie, langdurige bedrust) te worden stopgezet en dient de behandeling alleen te worden hervat als de patiënt volledig ambuland is. Daarnaast dient vrouwen die FABLYN gebruiken te worden geadviseerd om tijdens langdurig reizen regelmatig wat te lopen.

Bij elke onverklaarde vaginale bloeding is nader onderzoek geïndiceerd. Met FABLYN behandelde en met placebo behandelde groepen hadden vergelijkbare incidenties van endometriumhyperplasie en endometriumkanker (zie rubriek 5.1).

Lasofoxifen is geassocieerd met benigne endometriale effecten. Bij sommige patiënten werd een lichte toename in de incidentie van vaginale bloedingen gezien. Daarnaast werden bij sommige patiënten bij vaginale echografie cysteuze veranderingen van het endometrium gezien. Histologisch onderzoek liet een benigne cysteuze atrofie zien (een variant van endometriumatrofie). Deze cysteuze veranderingen van het endometrium hebben bijgedragen aan de toename in gemiddelde endometriumdikte van circa 1,5 mm. Als gevolg van deze benigne veranderingen was er in het PEARL-onderzoek meer diagnostisch onderzoek van de uterus uitgevoerd bij met FABLYN behandelde patiënten dan bij met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 5.1). Echter, in de klinische praktijk is er geen verdere evaluatie van deze benigne afwijkingen van het endometrium noodzakelijk (conform de richtlijnen voor postmenopauzale vrouwen) als er niet gelijktijdig sprake is van vaginaal bloedverlies; de risico's van diagnostisch onderzoek van de uterus bij asymptomatische vrouwen wegen niet op tegen de baten. Bij een histologische beoordeling van het endometrium dient de patholoog te worden ingelicht over het gebruik van lasofoxifen, om een benigne cystische atrofie van het endometrium (indien aanwezig) correct te kunnen diagnosticeren.

Gelijktijdig gebruik van FABLYN en systemische oestrogeen- of hormoontherapie is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

FABLYN is niet onderzocht bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van andere middelen gebruikt in de behandeling van een vroeg of gevorderd stadium van borstkanker. Daarom mag FABLYN alleen worden gebruikt voor de behandeling van osteoporose nadat de behandeling van borstkanker, inclusief adjuvante therapie, is afgerond.

Elke onverklaarde borstafwijking die tijdens de behandeling met FABLYN optreedt, dient te worden onderzocht. FABLYN sluit het risico op borstkanker niet uit (zie rubriek 5.1).

FABLYN kan de incidentie van opvliegers verhogen en is niet effectief bij het verminderen van opvliegers als gevolg van oestrogeendeficiëntie. Bij sommige asymptomatische patiënten kunnen opvliegers voorkomen nadat met de behandeling is begonnen.

Uit beperkte klinische gegevens blijkt dat lasofoxifen kan worden geassocieerd met een opvallende verhoging van de triglyceridenspiegel bij patiënten met een anamnese van hypertriglyceridemie (> 5,6 mmol/l) ten gevolge van orale oestrogenen. Bij patiënten met deze medische geschiedenis moet tijdens het gebruik van lasofoxifen de serumtriglyceridenspiegel regelmatig gecontroleerd worden.

Lasofoxifen is sterk eiwit-gebonden, wordt vooral metabool geklaard en ondergaat waarschijnlijk een enterohepatische kringloop (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van FABLYN zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctietest > 1,5 ULN; daarom moet FABLYN bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

De veiligheid en werkzaamheid van FABLYN zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie; daarom moet FABLYN bij deze patiënten met voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

FABLYN bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gezien de afwezigheid van klinisch relevante effecten van cholestyramine (anion uitwisselende hars), fluconazol (CYP2C9-remmer), ketoconazol (CYP3A4/5-remmer) en paroxetine (CYP2D6-remmer) op de farmacokinetiek van lasofoxifen is het onwaarschijnlijk dat andere anionuitwisselingsharsen en andere remmers van CYP-iso-enzymen klinisch relevante veranderingen in FABLYN-blootstelling veroorzaken en zijn geen dosisaanpassingen vereist.

Bij patiënten die chronisch behandeld worden met inductoren van CYP3A4 en UGT's (zoals fenytoïne, carbamazepine, barbituraten en sintjanskruid) kan de klaring van lasofoxifen verhoogd zijn. Dit kan leiden tot verlaging van de steady-state concentraties en een verminderde werkzaamheid.

*Ketoconazol* - De sterke CYP3A4/5-remmer ketoconazol verhoogde de systemische blootstelling van lasofoxifen met 20%, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd.

*Paroxetine* - De sterke CYP2D6-remmer paroxetine verhoogde de systemische blootstelling van lasofoxifen met 35%, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd.

*Protonpompremmers* - Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPI's) en lasofoxifen; daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze agentia in combinatie met lasofoxifen.

Bij klinisch onderzoek bracht lasofoxifen geen verandering teweeg in het metabolisme van dextromethorfan (CYP2D6-substraat) en chlorzoxazon (CYP2E1-substraat) of de farmacokinetiek van warfarine (CYP2C9-substraat), methylprednisolon (CYP3A4-substraat) en digoxine (MDR1 P-glycoproteïnesubstraat). Daarom is het onwaarschijnlijk dat FABLYN van invloed is op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen die metabool worden geklaard via deze CYP-iso-enzymen, of worden getransporteerd door MDR1 P-glycoproteïne.

*Warfarine* - Lasofoxifen had geen effect op de farmacokinetiek van R- en S-warfarine. De gemiddelde internationale normalised ratio (INR) AUC en de maximale INR waarde na toediening van een enkele dosis warfarine met lasofoxifen waren respectievelijk circa 8% en 16% lager dan na toediening van alleen warfarine. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

FABLYN mag alleen worden gebruikt door postmenopauzale vrouwen. FABLYN mag niet gebruikt worden door fertile vrouwen (zie rubriek 4.3). Er zijn niet genoeg gegevens over het gebruik van lasofoxifen bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren toonden reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

##### Borstvoeding

FABLYN is alleen bestemd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. FABLYN dient niet te worden gebruikt tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of lasofoxifen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Studies bij dieren hebben uitscheiding in de moedermelk aangetoond.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Er is geen invloed bekend van FABLYN op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van FABLYN bij de behandeling van osteoporose is beoordeeld in een groot (8.556 patiënten) dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multinational fase-3-onderzoek naar fracturen (het PEARL-onderzoek). De duur van de behandeling bij postmenopauzale vrouwen was 60 maanden; 2.852 vrouwen werden blootgesteld aan FABLYN en 2.852 vrouwen werden blootgesteld aan een placebo.

In dit onderzoek zijn 12,9% van de met FABLYN behandelde vrouwen en 12,3% van de met een placebo behandelde vrouwen gestopt met de therapie vanwege bijwerkingen.

*Veneuze tromboembolische voorvallen:* De ernstigste bijwerking in verband met FABLYN was een veneus trombo-embolisch voorval (diepe veneuze trombose, longembolie en trombose in de netvliesader). Gedurende 5 jaar follow-up hadden 37 met FABLYN behandelde vrouwen (1,3% of 2,90 per 1.000 patiëntjaren) een veneus trombo-embolisch voorval vergeleken met 18 met placebo behandelde vrouwen (0,6% of 1,41 per 1.000 patiëntjaren) en de hazard ratio (HR) was 2,06 (95% CI: 1,17, 3,61).

Zoals al eerder werd waargenomen bij andere selectieve oestrogenreceptor modulatoren (SERM's), werd in het PEARL-onderzoek bij de met lasofoxifen behandelde patiënten een lichte afname (ongeveer 4%) van het aantal trombocyten gevonden.

Vaak voorkomende bijwerkingen waarvan werd aangenomen dat deze verband hielden met FABLYN-therapie waren spierspasmen, opvliegers en vaginale afscheiding. Spierspasmen kwamen voor bij ongeveer één op de 9 patiënten. Opvliegers kwamen voor bij ongeveer één op de 11 patiënten en werden meestal gemeld tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling. Vaginale afscheiding kwam voor bij ongeveer één op de 26 patiënten

De veiligheid van FABLYN bij de behandeling van osteoporose werd ook beoordeeld in een fase 2 placebo-gecontroleerd onderzoek onder Japanse, Koreaanse en Taiwanese vrouwen. De duur van de behandeling bij postmenopauzale vrouwen was 12 maanden; 124 vrouwen werden blootgesteld aan FABLYN en 125 vrouwen werden blootgesteld aan een placebo. In dit onderzoek zijn 3,2% van de met FABLYN behandelde vrouwen en 8,0% van de met een placebo behandelde vrouwen gestopt met de therapie vanwege bijwerkingen.

Tabel 1 geeft een lijst van bijwerkingen die optraden in de twee klinische onderzoeken naar osteoporosebehandeling met een incidentie die groter was dan bij placebo.

De meeste bijwerkingen die optraden tijdens de onderzoeken waren licht waardoor het over het algemeen niet noodzakelijk was de therapie stop te zetten.

Bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )). Binnen ieder systeem/orgaanklasse en frequentie worden bijwerkingen niet gerangschikt naar afnemende ernst maar in alfabetische volgorde.

**Tabel 1: Bijwerkingen die bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar osteoporosebehandeling zijn waargenomen bij meer met FABLYN behandelde vrouwen dan bij met placebo behandelde vrouwen**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>
--

<i>Soms:</i>	Urineweginfectie, vaginale candidiasis, vaginale infectie, vulvovaginitis
<i>Zelden:</i>	Bronchitis, cellulitis, cervicitis, diverticulitis, furunkel, genitale candidiasis, herpes simplex ophthalmicus, impetigo, infectieuze arthritis, labyrinthitis, pyelonefritis, pyometra, schimmelinfectie
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
<i>Soms:</i>	Fibroom, uterusleiomyoom
<i>Zelden:</i>	Benigne bijschildkliertumor, benigne neoplasma van de borst, borstfibroom, chronische lymfocyttaire leukemie, haemangioom, leiomyoom, maligne neoplasma van de lever, melanocytische naevus, multipel myeloom, neoplasma, neoplasma van het endometrium, neoplasma van het vrouwelijk voortplantingsstelsel
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Anemie, macrocytose, trombocytopenie
<i>Zelden:</i>	Hypochromasie, megaloblastische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	Seizoensgebonden allergie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	(Primaire) hyperparathyreoïdie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Soms:</i>	Diabetes mellitus
<i>Zelden:</i>	Anorexie, diabetes mellitus type 2, hypertriglyceridemie, hypoalbuminemie, hypofosfatemie, tetanie, toegenomen eetlust, verminderde eetlust
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Zelden:</i>	Abnormale dromen, cyclothymie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Brandend gevoel, herseninfarct, hoofdpijn, "restless legs" syndroom
<i>Zelden:</i>	Amnesie, dementie van het Alzheimer-type, duizeligheid posturaal, dysgeusie, epilepsie, geheugenstoornis, hydrocefalus, hypogeusie, migraine, migraine met aura, motorneuronziekte, paresie, presyncope, sciatica, vasculaire hoofdpijn, zenuwcompressie
<b>Oogaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Droge ogen
<i>Zelden:</i>	Aandoening van de netvlieslagader, afakie, chorioretinopathie, conjunctivale bloeding, conjunctivale hyperemie, gezichtsstoornis keratoconjunctivitis sicca, loslaten van netvlies, macula degeneratie, ongelijke pupillen, oogbloedingen, ooghyperemie, ooglidooedeem, oogpruritus, retinopathie, verminderde gezichtsscherpte
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	Aandoeningen van het binnenoor, oorklachten, positieduizeligheid
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Palpataties, tachycardie
<i>Zelden:</i>	Cardiomegalie, cor pulmonale, hartfalen, insufficiëntie van tricuspidale klep, sinusarrest, supraventriculaire extrasystolen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Opvliegers
<i>Soms:</i>	Blozen, diepe veneuze trombose, flebitis, oppervlakkige tromboflebitis, tromboflebitis, varices
<i>Zelden:</i>	Aorta-aneurysma, bloedingen, capillairaandoeningen, claudicatio intermittens, embolie, hematoom, lymfostase, occlusieve ziekte van de slagaders, trombose, vasculaire stenose, veneuze trombose, veneuze trombose in de ledematen
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	

<i>Soms:</i>	Allergische rhinitis, hoest, longembolie
<i>Zelden:</i>	COPD, longgranuloom, vasomotorische rhinitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Constipatie
<i>Soms:</i>	Buikpijn, droge mond, flatulentie, gastritis, pijn in de bovenbuik, pijn in de onderbuik, prikkelbaar darmsyndroom
<i>Zelden:</i>	Anusfissuur, anaal spasme, cheilitis, cheilose, colitis ulcerosa, duodenitis, duodenumulcus, dysfagie, gevoeligheid van de buik, liesbreuk, maagklachten, maagpoliepen, mondulceratie, oesofagitis, pijn in de mond, rectale poliep, rectale zweer
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Cholelithiase, leversteatose
<i>Zelden:</i>	Cholecystitis, galwegstenen, geelzucht, hepatitis, leveraandoening
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Hyperhidrose
<i>Soms:</i>	Alopecia, erytheem, nachtelijk zweten, pruritus
<i>Zelden:</i>	Abnormale haartextuur, angioneurotisch oedeem, droge huid, fotogevoeligheidsreactie, gegeneraliseerde pruritus, huidirritatie, huidlaesie, huidoedeem, hyperpigmentatie van de huid, jeukende uitslag, maculopapulaire uitslag, nagelaandoening, onychoclasie, rosacea, urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Spierspasmen
<i>Soms:</i>	Nekpijn, pijn in extremiteit, rugpijn,
<i>Zelden:</i>	Arthropathie, bursitis, coccydynie, contractuur van extremiteiten, costochondritis, dactylitis, exostose, gewrichtsstijfheid, hemartrose, musculoskeletaal ongemak, periartitis, pijn de in kaak, reumatoïde artritis, rotator cuff syndroom, spiercontracturen, spiertrekkingen, tenosynovitis, trommelstokvingers
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Nocturie, plasaandrang, pollakisurie, urethra-aandoening, urine-incontinentie
<i>Zelden:</i>	Blaaspoliep, blaasstenen, hypercalcurie, hypertone blaas, nefrosclerose, urethrabloedingen, urinewegaandoeningen
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Cystokèle, endometriumaandoeningen, endometriumhypertrofie* (echografisch gemeten endometriumdikte), uteruspoliep, vaginale aandoeningen, vaginale afscheiding
<i>Soms:</i>	Borstaandoening (bij vrouwen), borstcyste, borstpijn, cervixaandoening, cervixdysplasie, cervixpoliep, colpokèle, endometriumhyperplasie* (gebaseerd op het verslag van de onderzoekers), erosie van de baarmoederhals, genitale afscheiding, genitale bloedingen, hydrometra, metrorragie, postmenopauzale bloedingen, rectokèle, uterusprolaps, vaginale bloedingen, vaginaprolaps, vulvovaginale pruritus
<i>Zelden:</i>	Adenomyose, afscheiding uit de borsten, borstfibrose, congestie in de vaginawand, eileidercyste, cyste in adnexen van uterus, genitale pruritus, massa in adnexen van uterus, massa in de uterus, ophoping van bloed in de borsten, squameuze metaplasie van de baarmoederhals, tepelaandoeningen, tepelpijn, uterusbloedingen, vaginale erosie, vaginale ontsteking, vaginale pijn, vaginale scheur, vergrote clitoris, vulvaire aandoeningen, vulvaire varices
<b>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	Veneuze malformatie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Vaak:</i>	Onverwachte therapeutische respons
<i>Soms:</i>	Perifeer oedeem, pijn in de borstkas, vermoeidheid, warm gevoel



<b>Zelden:</b>	Dronken gevoel, hyperthermie, massa, onaangenaam gevoel op de borst, oedeem, poliep
<b>Onderzoeken</b>	
<b>Vaak:</b>	Verhoogde concentratie aspartaataminotransferase
<b>Soms:</b>	Afwijkend cervixuitstrijkje, gewichtstoename, verhoogde concentratie alanineaminotransferase, verhoogde concentratie bloedglucose, verhoogde concentratie transaminases
<b>Zelden:</b>	Afwijkend bloedcreatinine, afwijkende borstradiografie, afwijkende echoscan van borsten, afwijkende echoscan van ovarium, afwijkende T-golf op electrocardiogram, bloed in urine, hepatitis B oppervlakte-antigeen positief, verhoogde concentratie 5' nucleotidase, verhoogde concentratie bloedtriglyceriden, verhoogde concentratie gamma-glutamyltransferase, verhoogde concentratie lage-dichtheid lipoproteïnen, verlaagde botdensiteit, verlaagde concentratie bloedalbumine, verlaagde concentratie hoge-dichtheid lipoproteïnen, verlaagde hartfrequentie aan de voet, verlaagde plaatjstelling
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
<b>Zelden:</b>	Excoriatie, genitaal letsel, letsel aan de ledematen, letsel van de weke delen, ruggengraatletsel, skeletletsel, tandfractuur, thoracale wervelfractuur

\* Endometriumhypertrofie is een term uit het MedDRA-woordenboek die betrekking heeft op de echografische bevindingen van de endometriumdikte.

\* Voorvallen van endometriumhyperplasie gebaseerd op meldingen van onderzoekers in plaats van histopathologische bevindingen en vereisen geen histologische bevestiging.

#### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering van FABLYN gerapporteerd.

Lasofoxifen is aan postmenopauzale vrouwen toegediend in eenmalige doses tot 100 mg (200 keer de aanbevolen eenheidsdosis) en meerdere doses tot 10 mg/dag (20 keer de aanbevolen dosis) gedurende maximaal één jaar zonder dosisgerelateerde ernstige bijwerkingen.

Er is geen specifiek antidotum voor FABLYN. In het geval van overdosering dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen op basis van de tekenen en symptomen van de patiënt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve oestrogenreceptor modulator (SERM), ATC-code: {not yet assigned}

Dalende oestrogenspiegels na de menopauze of na oöforectomie leiden tot versneld botverlies vanwege toegenomen botomzetting, waarbij de botresorptie de botvorming overstijgt. De toegenomen omzetting veroorzaakt versneld botverlies omdat de compensatoire toename in botvorming niet voldoende is om voor de verhoogde botresorptie te compenseren. Bij sommige vrouwen zullen deze veranderingen uiteindelijk leiden tot verminderde botmassa, osteoporose en een verhoogd risico op fracturen, met name van de wervelkolom, heup en pols. Vertebrale fracturen zijn het meest voorkomende type osteoporotische fractuur bij postmenopauzale vrouwen.

Lasofoxifen is een SERM waarvan de biologische werking grotendeels berust op binding aan oestrogenreceptoren. Deze binding resulteert in de activatie van een aantal oestrogene routes en de

blokkade van andere. Lasofoxifen veroorzaakt weefsel- en celspecifieke effecten in oestrogeen-responsieve weefsels.

Klinische gegevens geven aan dat FABLYN zowel een oestrogeenachtig agonistisch effect op bot- als antagonistische effecten op de borsten heeft. De effecten van FABLYN op bot manifesteren zich als afname in de serum- en urinespiegels van botturnovermarkers, toename in botmineraaldichtheid (BMD) en daling van de incidentie van fracturen.

#### Effecten op het bot:

##### *Botomzetting*

In de onderzoeken naar osteoporosebehandeling resulteerde FABLYN-therapie in consistente, statistisch significante onderdrukking van botresorptie en botvorming, hetgeen tot uiting kwam in veranderingen in serum- en urinemarkers van botomzetting (bijv. C-telopeptide en botvormingmarkers: osteocalcine, procollageen type 1 N-terminaal propeptide en botspecifieke alkalinefosfatase). De onderdrukking van botomzettingsmarkers was evident na 3 maanden en hield aan gedurende de gehele observatieperiode van 36 maanden in een sub-onderzoek van het PEARL-onderzoek.

##### *Resultaten (5 jaar) van een groot multinationaal fractuuronderzoek (PEARL)*

De effecten van FABLYN op de fractuurincidentie (tabel 2) werden gedurende 5 jaar onderzocht; en BMD en botbiomarkers bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose werden gedurende 3 jaar onderzocht in het PEARL-onderzoek. De onderzoekspopulatie bestond uit 8556 postmenopauzale vrouwen met osteoporose gedefinieerd door een lage BMD (vertebrale of heup-BMD ten minste 2,5 standaarddeviaties onder de gemiddelde waarde voor gezonde jonge vrouwen). De mediane leeftijd van de vrouwen die aan dit onderzoek deelnamen was 67 jaar (bereik 59-80). De mediane periode sinds de menopauze bedroeg 20 jaar. Alle vrouwen in het onderzoek kregen calcium (1.000 mg/dag) en vitamine D (400-800 IE/dag).

**Tabel 2: Fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen gedurende 5 jaar**

	FABLYN	Placebo	Relatieve risicoreductie (95% CI) vs. placebo
Nieuwe radiografisch vastgestelde vertebrale fracturen Percentage patiënten met nieuwe fractuur	n=2.748 5,6%	n=2.744 9,3%	41% <sup>a</sup> (28%, 52%)
Nieuwe radiografisch vastgestelde vertebrale fractuur bij patiënten met ≥ 1 baseline-fractuur Percentage patiënten met nieuwe fractuur	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% <sup>b</sup> (21%, 57%)
Nieuwe radiografisch vastgestelde vertebrale fractuur bij patiënten zonder aanwezige fractuur bij baseline Percentage patiënten met niet-vertebrale fractuur	n=1.970 4,4%	n=1.970 7,4%	41% <sup>c</sup> (23%, 55%)
Niet-vertebrale fracturen Percentage patiënten met niet-vertebrale fractuur	n=2.852 8,1%	n=2.852 10,4%	24% <sup>d</sup> (9%, 36%)
Alle klinische fracturen Percentage patiënten met klinische fractuur	n=2.852 9,3%	n=2.852 12,1%	25% <sup>e</sup> (12%, 36%)
Afkortingen: n= aantal patiënten; CI = confidence interval <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			

##### *-Radiografisch vastgestelde vertebrale fracturen*

FABLYN verminderde significant de incidentie van nieuwe radiografisch vastgestelde vertebrale fracturen (exclusief verslechtering van eerdere fracturen) van 9,3% voor placebo tot 5,6% voor FABLYN (relatieve risicoreductie = 41%,  $p < 0,0001$ ). Deze afname werd gedurende het eerste jaar vastgesteld en bleef gedurende 5 jaar behouden.

Bij vrouwen met een aanwezige vertebrale fractuur bij baseline verminderde FABLYN significant de incidentie van nieuwe radiografisch vastgestelde vertebrale fracturen van 14,2% voor placebo tot 8,7% voor FABLYN (relatieve risicoreductie = 42%,  $p = 0,0004$ ). Bij vrouwen zonder aanwezige vertebrale fracturen bij baseline werd de incidentie van nieuwe radiografisch vastgestelde vertebrale fracturen significant verminderd van 7,4% voor placebo tot 4,4% voor FABLYN (relatieve risicoreductie = 41%,  $p = 0,0002$ ).

Significant minder vrouwen hadden multipale radiografisch vastgestelde vertebrale fracturen in de FABLYN-behandelingsgroep dan in de placebogroep na 5 jaar dosering ( $p < 0,0001$ ).

Significant minder vrouwen die met FABLYN waren behandeld hadden matige of ernstige vertebrale fracturen (als bepaald door de Genant-schaal) in vergelijking met vrouwen die waren behandeld met een placebo (5,2% met placebo behandelde vrouwen tegen 3,3% met FABLYN behandelde vrouwen;  $p = 0,0006$ ).

#### *-Non-vertebrale fracturen*

FABLYN verminderde significant de incidentie van niet-vertebrale fracturen van 10,4% voor placebo tot 8,1% voor FABLYN (relatieve risicoreductie = 24%,  $p = 0,0020$ ). Deze afname werd gedurende het eerste jaar vastgesteld en bleef gedurende 5 jaar behouden. De afname in de incidentie van niet-vertebrale fracturen werd ook waargenomen bij postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose (gedefinieerd als een baseline lumbale wervelkolom BMD T-score  $\leq -2,5$  + aanwezige fractuur of BMD T-score  $\leq -3$ ) ( $p = 0,0183$ ).

#### *-Alle klinische fracturen*

FABLYN verminderde significant de incidentie van alle klinische fracturen van 12,1% voor placebo tot 9,3% voor FABLYN (relatieve risicoreductie = 25%,  $p = 0,0004$ ). Deze afname werd gedurende het eerste jaar vastgesteld en bleef gedurende 5 jaar behouden.

#### *-Botmineraaldichtheid*

In een sub-onderzoek van 3 jaar van het PEARL-onderzoek ( $n=760$ ) verhoogde FABLYN significant de BMD (vergeleken met placebo) bij de lumbale wervelkolom (3,3%), gehele heup (3,0%), femurhals (3,3%), trochanter major (3,6%), intertrochantair gebied (2,6%), 'Ward's triangle' (5,9%) en onderarm (1,8%) na 3 jaar. FABLYN verhoogde ook significant het botmineraalgehalte (BMC) van het gehele lichaam (vergeleken met placebo, na 3 jaar). Voor de lumbale wervelkolom en de gehele heup werden reeds na 3 maanden significante toenames van de BMD waargenomen.

Er werd een analyse uitgevoerd van de proefpersonen die naar hun arts werden doorverwezen voor overweging van behandeling met een alternatief osteoporosegeneesmiddel als één van de volgende zaken werd waargenomen: a)  $\geq 7\%$  BMD-verlies bij lumbale wervelkolom of  $\geq 10\%$  BMD-verlies bij femurhals in maand 12; b)  $\geq 11\%$  BMD-verlies bij lumbale wervelkolom of  $\geq 14\%$  BMD-verlies bij femurhals in maand 24; c)  $\geq 2$  radiografisch vastgestelde vertebrale fracturen tijdens onderzoek tegen maand 24. Deze doorverwijzingen kwamen significant minder vaak voor in de FABLYN-groep (0,9%) dan in de placebogroep (3,3%).

#### *Resultaten van één jaar durend onderzoek onder Aziatische proefpersonen*

De effecten van FABLYN op de BMD bij postmenopauzale Japanse, Koreaanse en Taiwanese vrouwen met osteoporose werden ook onderzocht in een één jaar durend, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek naar osteoporosebehandeling. De onderzoekspopulatie bestond uit 497 vrouwen met osteoporose gedefinieerd als een lage vertebrale BMD (T-score  $\leq 2,5$ ). De vrouwen in dit onderzoek hadden een mediane leeftijd van 63 jaar (bereik 44-79) en een mediane periode sinds de menopauze van 13 jaar. Alle vrouwen in het onderzoek kregen calcium (600-1.200 mg/dag) en vitamine D (400-800 IE/dag).

In dit onderzoek verhoogde FABLYN significant de BMD van wervelkolom en heup (gehele heup en alle subcomponenten van de heup) met 2 tot 4%. Het verminderde ook de markers van de botomzetting

#### *Bothistomorfometrie*

Het bot dat is gevormd tijdens twee jaar toediening van lasofoxifen is van normale kwaliteit. Om de botkwaliteit te beoordelen werden botbiopsieën genomen bij 71 postmenopauzale vrouwen die deelnamen aan BMD-onderzoeken na 2 jaar behandeling. Er waren geen aanwijzingen voor osteomalacie, beenmergfibrose, cellulair toxiciteit, gewezen bot of andere afwijkingen die van invloed zijn op de kwaliteit van het bot na behandeling met lasofoxifen.

#### Effecten op het endometrium:

De volgende resultaten van de effecten van FABLYN op het endometrium na 5 jaar blootstelling zijn afkomstig van het PEARL-onderzoek.

Er was geen verschil tussen met FABLYN en met een placebo behandelde vrouwen voor wat betreft de incidentie van endometriumcarcinoom en endometriumhyperplasie.

Lasofoxifen kan benigne endometriale veranderingen veroorzaken: bij vaginale echografie werden cisteuze veranderingen van het endometrium gezien, histologisch geïdentificeerd als benigne cisteuze atrofie (een variant van endometriumatrofie). Deze cisteuze veranderingen van het endometrium hebben bijgedragen aan de waargenomen toename in gemiddelde endometriumdikte met ongeveer 1,5 mm. In de klinische praktijk rechtvaardigen deze benigne bevindingen geen verdere evaluatie bij vrouwen als er niet gelijktijdig sprake is van vaginale bloedingen, in overeenstemming met de richtlijnen voor postmenopauzale vrouwen (zie rubriek 4.4).

Bij een subgroep van de onderzoekspopulatie (298 patiënten) werd met een jaarlijkse transvaginale echografie (TVU) gedurende 3 jaar de incidentie van cisteuze veranderingen van het endometrium en de endometriumdikte geanalyseerd. De incidentie van cisteuze veranderingen van het endometrium bij met placebo behandelde vrouwen was 1,9% over een periode van 3 jaar, terwijl de incidentie bij met FABLYN behandelde vrouwen 20,4% was. Alle histologische bevindingen waren benigne. Met een placebo behandelde vrouwen hadden een gemiddelde afname in endometriumdikte t.o.v. baseline van 0,7 mm over een periode van 3 jaar, terwijl de met FABLYN behandelde vrouwen een gemiddelde toename van 1,4 mm hadden. De toename werd waargenomen na 12 maanden en nam niet significant toe gedurende de periode van 3 jaar. In sommige gevallen verdwenen deze bevindingen spontaan tijdens de behandeling.

Bij alle vrouwen met een uterus werden histologisch benigne endometriumpoliepen gemeld bij 34 van de 2.302 (1,5%) met FABLYN behandelde vrouwen versus 18 van de 2.309 (0,8%) met een placebo behandelde vrouwen. In een subgroep van de onderzoekspopulatie waarin de endometriumhistologie werd geëvalueerd (1.080 patiënten) met een TVU uitgevoerd na 3 jaar behandeling, werden histologisch benigne endometriumpoliepen gemeld bij 20 van de 366 (5,5%) met FABLYN behandelde vrouwen en bij 12 van de 360 (3,3%) met een placebo behandelde vrouwen.

De totale incidentie van vaginale bloedingen was laag ( $\leq 2,6\%$  bij alle behandelingsgroepen). Vaginale bloedingen werden gemeld bij 74 (2,6%) met FABLYN behandelde vrouwen tegenover 37 (1,3%) met een placebo behandelde vrouwen. Het aantal vrouwen dat de behandeling stopte vanwege vaginale bloedingen was laag [FABLYN: 4 (0,1%), placebo: 0].

Er was geen verschil in het aantal hysterectomieën in de met FABLYN behandelde groep (27/2.302 patiënten, 1,2%) en de met een placebo behandelde groep (24/2.309 patiënten, 1,0%). Om het effect van FABLYN te beoordelen op het aantal aangevraagde diagnostische onderzoeken van de uterus (te weten hysteroscopie, sonohysterogram met infusie van zoutoplossing, endometriumbiopsie, polypectomie of dilatatie en curettage) werd een analyse uitgevoerd bij vrouwen zonder geplande TVU-controle (4.055 patiënten). In vergelijking met placebo behandelde patiënten (2,7%) ondergingen met FABLYN behandelde patiënten (7,0%) vaker een diagnostisch onderzoek van de uterus. Diagnostisch onderzoek van de uterus werd vaker aangevraagd bij met FABLYN behandelde patiënten vanwege vaginale bloedingen (zoals vereist in het studieprotocol) en vanwege asymptomatische endometriumbevindingen (bijv. verdenking op uteruspoliepen, endometriumdikte).

#### Effecten op het borstweefsel:

Gedurende de 5 jaar van het PEARL-onderzoek (onder 8.556 patiënten) verminderde FABLYN-behandeling in vergelijking met placebo het risico op invasieve borstkanker met 85% (placebo: 20 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,15 (CI 0,04, 0,50)), het risico op alle borstkankers met 79% (placebo: 24 (0,9%), FABLYN: 5 (0,2%); HR 0,21 (CI 0,08, 0,55)), het risico op invasieve oestrogenreceptor (ER) positieve borstkanker met 83% (placebo: 18 (0,7%), FABLYN: 3 (0,1%); HR 0,17 (CI 0,05, 0,57)) en het risico op oestrogenreceptor (ER) positieve borstkanker met 81% (placebo: 21 (0,8%), FABLYN: 4 (0,1%); HR 0,19 (CI 0,07, 0,56)). FABLYN heeft geen effect op het risico van ER-negatieve borstkanker of ER negatieve invasieve borstkanker. Deze waarnemingen ondersteunen de conclusie dat lasofoxifen geen intrinsieke oestrogenagonistische activiteit heeft in borstweefsel.

#### Effecten op het lipidenmetabolisme en cardiovasculair risico:

Het effect van FABLYN op het lipidenprofiel werd beoordeeld in een sub-onderzoek van 3 jaar van het PEARL-onderzoek; aan het sub-onderzoek namen 1.014 postmenopauzale vrouwen deel. Anders dan placebo verlaagde FABLYN significant het totale cholesterol, het LDL-cholesterol, de apolipoproteïne B-100, die verband houdt met LDL-cholesterol, en het hooggevoelige C-reactieve proteïne (mediane veranderingen, respectievelijk -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5%); significante veranderingen versus placebo werden niet gezien voor HDL-cholesterol of VLDL-cholesterol. Statistisch significante verhogingen werden gezien voor apolipoproteïne A-1, wat verband houdt met HDL-cholesterol en serumtriglyceriden (mediane veranderingen versus placebo, respectievelijk 6,1% en 4,9%).

Na 5 jaar was in de volledige onderzoekspopulatie (N=8.556) de incidentie van grote coronaire voorvallen, met inbegrip van coronair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, nieuwe ischemische hartziekte, hospitalisatie voor onstabiele angina pectoris en revascularisatieprocedures significant lager. Er waren 0,51 voorvallen/100 patiëntjaren bij de met FABLYN behandelde patiënten tegenover 0,75 voorvallen/100 patiëntjaren bij de met een placebo behandelde patiënten (HR = 0,68; 95% CI 0,50, 0,93, p = 0,016). In dezelfde studie na 5 jaar was er geen verhoging van het risico op beroerte, met inbegrip van hemorragische, ischemische, embolische beroerte, beroerte van niet gespecificeerd type transiënte ischemische aanvallen bij met FABLYN behandelde patiënten. Er waren 0,48 voorvallen/100 patiëntjaren in de placebogroep tegenover 0,36 voorvallen/100 patiëntjaren bij de met FABLYN behandelde patiënten (HR = 0,75; 95% CI 0,51, 1,10, p = 0,140).

#### Effecten op vulvaire en vaginale atrofie (VVA):

De werkzaamheid van FABLYN bij de behandeling van VVA werd onderzocht in twee 12 weken durende fase-3-onderzoeken onder postmenopauzale vrouwen met matige of ernstige symptomen van VVA, ongeacht de osteoporosestatus (N=889 patiënten). In beide onderzoeken verminderde FABLYN de ernst van het meest hinderlijke baseline VVA-symptoom van de patiënt, verlaagde de vaginale pH, verlaagde het percentage parabasale vaginale cellen in de maturatie-index (MI) en verhoogde het percentage oppervlakkige vaginale cellen in de MI. In het PEARL-onderzoek werden vergelijkbare resultaten voor de vaginale pH en MI waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De dispositie van lasofoxifen werd in conventionele klinisch-farmacologische onderzoeken bij 758 proefpersonen beoordeeld. Bij een populatiefarmacokinetische analyse werd gebruik gemaakt van de farmacokinetische gegevens van meer dan 2.000 postmenopauzale vrouwen waaronder patiënten in geselecteerde klinische osteoporose-onderzoeken.

### Absorptie:

Lasofoxifen wordt langzaam uit het maagdarmkanaal opgenomen waarbij de maximale plasmaconcentraties gemiddeld ongeveer 6 uur na toediening worden bereikt. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd verandert de orale biologische beschikbaarheid van lasofoxifen niet. FABLYN kan op elk moment van de dag worden ingenomen zonder dat rekening hoeft te worden gehouden met eten of drinken.

### Distributie:

Het schijnbare distributievolume (V/F) van lasofoxifen bij postmenopauzale vrouwen is ongeveer 1.350 l.

Lasofoxifen wordt in menselijk plasma sterk aan eiwitten gebonden (>99%). Lasofoxifen bindt zich zowel aan albumine als aan  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne; het heeft echter geen invloed op de binding van warfarine of propranolol.

### Metabolisme:

De biotransformatie en dispositie van lasofoxifen bij de mens is vastgesteld na orale toediening van met  $^{14}\text{C}$  gelabeld lasofoxifen. Lasofoxifen wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. Er zijn vijf metabole routes van lasofoxifen vastgesteld: directe glucuronidatie; directe sulfatering; hydroxylatie bij het fenyltetraline-deel (met aansluitend conjugatie van de catechol-tussenproducten door methylering en glucuronidatie); oxidatie bij de pyrrolidinering; en fenylhydroxylatie. Er zijn drie metabolieten van lasofoxifen in plasma gedetecteerd: het directe glucuronideconjugaat, het glucuronide van een gehydroxyleerde metaboliet en de gemethyleerde catechol.

De bindingsaffiniteit van de belangrijkste circulerende metabolieten van lasofoxifen was ten minste 31 keer en 18 keer minder dan die van lasofoxifen voor respectievelijk de alfa oestrogenreceptor en de bèta oestrogenreceptor, wat aangeeft dat deze metabolieten waarschijnlijk niet bijdragen aan de farmacologische activiteit van lasofoxifen. Oxidatie, via meerdere cytochroom P450 iso-enzymen waaronder CYP 2D6 en 3A4/5, en conjugatie van lasofoxifen zijn de twee voornaamste mechanismen om lasofoxifen uit de systemische circulatie te verwijderen. De schijnbare orale klaring (CL/F) van lasofoxifen bij postmenopauzale vrouwen is ongeveer 6,6 l/uur.

### Eliminatie:

Lasofoxifen heeft een halfwaardetijd van ongeveer 6 dagen. Lasofoxifen en de metabolieten daarvan worden voornamelijk uitgescheiden in de feces; een klein gedeelte van het geneesmiddelgerelateerde

materiaal wordt uitgescheiden in de urine. Na orale toediening bij de mens van met  $^{14}\text{C}$  gelabeld lasofoxifen in oplossing, was ongeveer 72% van de radioactieve dosis uitgescheiden op dag 24 (ongeveer 66% in de feces en 6% in de urine). Minder dan 2% van de toegediende dosis werd als onveranderde lasofoxifen aangetroffen in de urine.

#### Lineariteit/non-lineariteit:

Lasofoxifen vertoont een lineaire farmacokinetiek over een breed dosisbereik na toediening van een eenmalige dosis (tot 100 mg) en meerdere doses (tot 20 mg eenmaal daags). De steady-state-farmacokinetiek van lasofoxifen is consistent met de verwachtingen op basis van de farmacokinetiek bij een eenmalige dosis.

Bij steady state is de halfwaardetijd van lasofoxifen bij postmenopauzale vrouwen ongeveer 6 dagen, wat resulteert in kleine concentratieschommelingen gedurende het doseringsinterval van 24 uur.

#### Kinderen:

De farmacokinetiek van lasofoxifen is niet onderzocht bij kinderen .

#### Ouderen:

Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van lasofoxifen waargenomen in het leeftijdsbereik van 40 tot 80 jaar op basis van de resultaten van een populatiefarmacokinetische analyse. Er is geen dosisaanpassing voor FABLYN nodig bij oudere patiënten.

#### Ras:

Bij een populatiefarmacokinetische analyse werd geen detecteerbaar verschil in de farmacokinetiek van lasofoxifen waargenomen tussen verschillende rassen. Deze analyse omvatte 2.049 postmenopauzale vrouwen (waarvan 85,5% blank, 8,6% Hispanic, 3,4% Aziatisch en 1,9% Afro-Amerikaans). De resultaten van een fase 1 onderzoek bij Japanse en blanke vrouwen waren consistent met de populatiefarmacokinetische analyse en toonden geen merkbaar verschil in de farmacokinetiek van lasofoxifen in deze twee populaties.

#### Geslacht:

Aangezien FABLYN alleen is aangewezen voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen, is het effect van het geslacht op de farmacokinetiek van lasofoxifen niet onderzocht.

#### Patiënten met leverinsufficiëntie:

Lasofoxifen werd (als eenmalige dosis van 0,25 mg) onderzocht bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met lichte of matige leverinsufficiëntie. De plasmablootstelling aan lasofoxifen was ongeveer hetzelfde bij gezonde proefpersonen als bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) en was matig verhoogd (38%) bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) in vergelijking met gezonde proefpersonen. Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen doseringsaanpassing voor FABLYN nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie onderzocht (zie rubriek 4.4).

#### Patiënten met nierinsufficiëntie:

Aangezien lasofoxifen voor minder dan 2% in de urine als onveranderd werkzaam bestanddeel wordt uitgescheiden, werd geen onderzoek bij proefpersonen met nierinsufficiëntie uitgevoerd. Bij een populatiefarmacokinetische analyse werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van lasofoxifen waargenomen tussen postmenopauzale vrouwen met een geschatte creatinineklaring van slechts 32 ml/min en vrouwen met een normale creatinineklaring. Er is geen dosisaanpassing voor FABLYN nodig bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In geen enkele serie van toegepaste testen was lasofoxifen genotoxisch. In 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten ( $\geq 1$  mg/kg/dag; 7 keer systemische blootstelling na een humane dosis van 0,5 mg/dag, gebaseerd op plasma-AUC) is een toegenomen incidentie van renale tubulaire adenomen en carcinomen bij mannetjes en granulosa-cel tumoren van het ovarium bij vrouwtjes waargenomen. In de aansluitende 2 jaar durende studie bij muizen ( $\geq 2$  mg/kg/dag; minder dan systemische blootstelling na een humane dosis van 0,5 mg/dag, gebaseerd op plasma-AUC) was er een toegenomen incidentie van adrenocorticale adenomen en carcinomen, interstitiële celtumoren van de testis, benigne en maligne tumoren van het ovarium en benigne uteriene glandulaire poliepen. Ook al zijn al deze tumoren naar waarschijnlijkheid het resultaat van knaagdierspecifieke hormonale mechanismen, hun relevantie voor de mens is op dit ogenblik niet bekend. Gebaseerd op humane gegevens over 3 en 5 jaar van klinische studies, is de incidentie van kanker gedurende behandeling met lasofoxifen niet hoger dan bij behandeling met placebo.

Lasofoxifen was niet teratogeen bij ratten bij een dosis tot 10 mg/kg (ongeveer 53 keer de humane AUC) of konijnen bij een dosis tot 3 mg/kg (minder dan humane systemische blootstelling). De toegenomen incidentie van anus imperforatus, hypoplasie van de staart, oedeem en gebogen ledematen die werd waargenomen bij foetussen van drachtige ratten bij een dosering van 100 mg/kg (ongeveer 400 maal de humane AUC bij de mens), werd geassocieerd met een toename van de embryofetale letaliteit en een algemene 'failure to thrive' (niet gedijen). In vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten werden geringe effecten op de voortplantingsprestaties van de mannetjesdieren waargenomen zoals aangetoond door een afname van de copulatie-index, innestelingsplaatsen en verwekte foetussen bij lasofoxifendoses van  $\geq 10$  mg/kg/dag (ongeveer 42 maal de humane AUC bij de mens). Bij vrouwtjesdieren werden verminderde vruchtbaarheid, verhoogde pre- en post-implantatieverliezen leidend tot verminderde worpgrootte en verlengde dracht waargenomen bij doses van  $\geq 0,01$  mg/kg/dag (minder dan humane systemische blootstelling). In een prenataal en postnataal onderzoek met ratten vertraagde en/of verstoorde lasofoxifen de bevalling, verhoogde lasofoxifen de mortaliteit van de jongen bij de geboorte, had het invloed op de ontwikkeling en verminderde het de groei bij doses van  $\geq 0,01$  mg/kg/dag. Over het geheel genomen zijn de bij dieren waargenomen voortplantings- en ontwikkelingseffecten consistent met de SERM-klasse van verbindingen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern:

Watervrije lactose

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat



Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)

Hypromellose

Lactosemonohydraat

Titaniumdioxide (E171)

Triacetine

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

FABLYN filmomhulde tabletten worden geleverd in PVC blisterverpakkingen met aluminiumfolie of HDPE flessen met polypropyleen kindveilige sluiting bedekt met polyethyleen/aluminium folie.

Blisterverpakkingen van 7, 28 of 30 tabletten en flessen van 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

24 Februari 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM  
BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING(EN)  
VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

Niet van toepassing

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal ervoor zorgen dat alle zorgverleners die naar verwachting FABLYN zullen voorschrijven of zullen verzoeken om gynaecologische echo's van patiënten behandeld met FABLYN, voor het op de markt brengen toegang krijgen tot een educatief risicominimalisatie programma.

Dit programma zal zowel in elektronische als in gedrukte vorm beschikbaar komen. De inhoud van beide vormen zal identiek zijn.

Het programmamateriaal zal op de volgende manieren worden verstrekt:

- via internet;
- op cd;
- op papier.

Het programma zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- FABLYN verhoogt het risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE);
- de op grond van de samenvatting van de productkenmerken aanbevolen manieren waarop het risico op veneuze trombo-embolie verminderd kan worden; hieronder valt ook de contra-indicatie van FABLYN bij patiënten met actieve VTE of een voorgeschiedenis hiervan.

- gebruik van FABLYN heeft morfologische veranderingen tot gevolg, in het bijzonder met cystevorming gepaard gaande endometriumatrofie. Hierdoor neemt de gemiddelde endometriumdikte toe.
- op grond van klinisch onderzoek kan gesteld worden dat de morfologische veranderingen die door FABLYN veroorzaakt worden goedaardig zijn en geen reden zijn voor verder onderzoek, tenzij er vaginale bloedingen optreden.
- verwijzingen naar gerespecteerde internationale richtlijnen met betrekking tot controle van de baarmoeder.
- de noodzaak tot stopzetting van FABLYN-behandeling en het uitvoeren van onderzoek in gevallen waarbij sprake is van onverklaarbaar bloedverlies uit de baarmoeder.

Tevens zal de volledige tekst van de samenvatting van de productkenmerken in het programma worden opgenomen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal ook een educatief programma aanbieden voor pathologen. Dat programma zal gericht zijn op het interpreteren van bipten van het endometrium die zijn afgenomen bij vrouwen die FABLYN-behandeling hebben ondergaan. Het dient in overeenstemming te zijn met gerespecteerde internationale richtlijnen en gebaseerd te zijn op bewijs dat is gepubliceerd in medisch-wetenschappelijke tijdschriften die zijn onderworpen aan collegiale toetsing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

*Farmacovigilantiesysteem*

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

*Risk Management Plan*

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich studies en aanvullende farmacovigilantie-activiteiten uit te voeren die staan beschreven in het Farmacovigilantieplan, zoals overeengekomen in versie 1.4 van het Risk Management Plan (RMP) gepresenteerd in Module 1.8.2 van de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen, en alle daaropvolgende met de CHMP overeengekomen herzieningen van het RMP.

Conform de CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, dient het herziene Risk Management Plan tegelijk met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR) te worden ingediend.

Daarnaast dient een herzien RMP te worden ingediend

- wanneer nieuwe informatie is verkregen die van invloed kan zijn op de huidige veiligheids-specificatie, het Farmacovigilantieplan of activiteiten op het gebied van risicominimalisatie
- binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke (farmacovigilantie of risicominimalisatie) mijlpaal
- op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING (30 filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat lasofoxifentarraat, overeenkomend met 500 microgram lasofoxifen vrije base.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Verzegelde verpakking.

Niet gebruiken als de doos reeds open is geweest.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**



EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

FABLYN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING (7 filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat lasofoxifentarraat, overeenkomend met 500 microgram lasofoxifen vrije base.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Verzegelde verpakking.

Niet gebruiken als de doos reeds open is geweest.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

FABLYN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING (90 filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat lasofoxifentarraat, overeenkomend met 500 microgram lasofoxifen vrije base.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Verzegelde verpakking.

Niet gebruiken als de doos reeds open is geweest.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

FABLYN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING (28 filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat lasofoxifentarraat, overeenkomend met 500 microgram lasofoxifen vrije base.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Verzegelde verpakking.

Niet gebruiken als de doos reeds open is geweest.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

FABLYN

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

Voor oraal gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

90 filmomhulde tabletten

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER - 7 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eberth

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

Ma

Di

Woe

Do

Vr

Za

Zo

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER - 30 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eberth

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER - 28 tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABLYN 500 microgram filmomhulde tabletten

lasofoxifen

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eberth

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

Ma

Di

Woe

Do

Vr

Za

Zo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### FABLYN 500 microgram Filmomhulde tabletten lasofoxifen

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is FABLYN en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u FABLYN inneemt
3. Hoe wordt FABLYN ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u FABLYN
6. Aanvullende informatie

#### 1. WAT IS FABLYN EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

FABLYN wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij vrouwen na de overgang (postmenopauzale osteoporose) die een grote kans hebben om botten te breken, met name in de wervelkolom, heupen en polsen. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen met de naam selectieve oestrogenreceptor modulators (SERM).

Bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose verlaagt FABLYN het risico op zowel fracturen van de wervelkolom (vertebrale fracturen) als andere fracturen (niet-vertebrale fracturen), maar niet heupfracturen.

#### 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U FABLYN INNEEMT

**Neem FABLYN niet in**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lasofoxifen of voor één van de andere bestanddelen van FABLYN.
- als u bloedstolsels hebt of hebt gehad, bijvoorbeeld in uw aderen, longen of ogen (diepe veneuze trombose, longembolie of trombose in de netvliesader).
- als u een onverklaarde vaginale bloeding hebt. Dit moet door uw arts onderzocht worden **voordat de behandeling** wordt gestart.
- als u nog steeds zwanger kunt worden.
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

**Wees extra voorzichtig met FABLYN**

- **als u voor enige tijd immobiel bent**, bijvoorbeeld wanneer u moet worden opgenomen in een ziekenhuis of in bed moet blijven om te herstellen van een operatie of een ziekte, aangezien dit uw risico kan verhogen op bloedstolsels (diepe veneuze trombose, longembolie of trombose in de

netvliesader). **Uw arts kan u aanraden om uw behandeling ten minste 3 weken voorafgaand aan deze periode te staken.** De behandeling met FABLYN kan hervat worden zodra u weer mobiel bent en na overleg met uw arts.

- als u FABLYN inneemt, moet u in beweging blijven en tijdens langdurig reizen regelmatig uw benen en voeten bewegen. Dit is omdat te lang zitten in dezelfde houding een ongestoorde bloedsomloop kan verhinderen en de kans op bloedklonters kan verhogen.

Het is onwaarschijnlijk dat FABLYN vaginale bloeding zal veroorzaken. Vaginale bloeding tijdens het gebruik van FABLYN is dus onverwacht. Neem hiervoor contact op met uw arts voor nader onderzoek

Dit geneesmiddel kan om de volgende redenen niet geschikt voor u zijn. **U dient uw arts te raadplegen voordat u start met het innemen van FABLYN:**

- als u borstkanker hebt of hebt gehad.
- als u onverklaarde borstafwijkingen waarneemt.
- als u een ernstige leverziekte hebt.
- als u een ernstige nierziekte hebt.

#### **Inname met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden hebt gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Als u oestrogeensubstitutie therapie (ERT) of hormoonvervangings therapie (HRT) gebruikt; kan FABLYN niet geschikt voor u zijn.

#### **Inname van FABLYN met voedsel en drank**

FABLYN kan met of zonder voedsel en drank worden ingenomen.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

FABLYN is alleen bestemd voor vrouwen na de overgang en mag niet worden gebruikt door vrouwen die nog steeds zwanger kunnen worden.

Gebruik FABLYN niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft omdat het in de moedermelk uitgescheiden kan worden.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Van FABLYN zijn geen effecten bekend op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van FABLYN**

FABLYN bevat lactose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet goed verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **3. HOE WORDT FABLYN INGENOMEN**

Volg bij het innemen van FABLYN nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is één tablet per dag.

Slik de tablet in zijn geheel door. U kunt deze met of zonder voedsel innemen.

Desgewenst kunt u deze met water of een andere drank naar keuze innemen.

Tijdens de behandeling met FABLYN kan uw arts u ook aanraden calcium- en vitamine D-supplementen in te nemen als uw dagelijkse inname hiervan als ontoereikend wordt beschouwd.

**Wat u moet doen als u meer van FABLYN heeft ingenomen dan u zou mogen**

Als u meer tabletten inneemt dan u zou mogen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten FABLYN in te nemen**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem uw volgende tablet in en ga door als daarvoor.

**Als u stopt met het innemen van FABLYN**

U dient met uw arts te overleggen voordat u stopt met FABLYN.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan FABLYN bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De meeste bijwerkingen die tijdens onderzoeken naar voren zijn gekomen, waren licht.

Deze bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt zijn gedefinieerd:

- Zeer vaak: treden op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- Vaak: treden op bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- Soms: treden op bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- Zelden: treden op bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- Zeer zelden: treden op bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- Onbekend: frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:**

- Spierkrampen

**Vaak voorkomende bijwerkingen:**

- Opvliegers
- Obstipatie (verstopping)
- Druk in de onderbuik
- Vaginale afscheiding
- Overmatig zweten

**Soms voorkomende bijwerkingen:**

- Urineweginfectie, pijn bij het plassen, plasaandrang, urine-incontinentie
- Pijn in de buik of druk op de buik, pijn in de rug, hals, gewrichten of borstkas
- Vermoeidheid, abnormale of overmatige bloedingen, veelal uit de neus
- Diabetes (typische symptomen zijn overdreven dorst, vaak plassen)

- Brandend gevoel, duizeligheid, verdoofd gevoel, geheugenstoornissen, beperking of gedeeltelijk verlies van de beweging van een ledemaat, hoofdpijn, “restless legs” syndroom (een onweerstaanbare drang om de benen te bewegen om onaangename en vreemde sensaties te stoppen)
- Abnormale of onregelmatige hartslag, verhoogde hartslag
- Zwelling van handen, armen, voeten of benen, pijn in de ledematen
- Hoesten, ademhalingsproblemen, verstopte neus, loopneus
- Droge mond, winderigheid (overmatig volume lucht of gassen in de maag of de darmen)
- Droge ogen, haarverlies, huiduitslag, nachtelijk zweten, jeuk, koortsig gevoel, gewichtstoename
- Verharde borsten, borstpijn, vaginale bloedingen, genitale jeuk

**Zelden voorkomende bijwerkingen::**

- Infectie in het oor, oog, de ademhalingswegen en de huid, diarree, bloed in stoelgang
- Veranderde eetlust
- Abnormale dromen, stemmingswisselingen
- Duizeligheid, veranderde smaakwaarneming, stuipen, migraine, zwakte in armen of benen, sciatica (pijn gevoeld in de lenden, bil en/of verscheidene delen van been of voet; typisch op één zijde van het lichaam)
- Gestoord gezichtsvermogen, pijn in de ogen, jeukende ogen, gezwollen oogleden, roodheid van de ogen, oorpijn
- Lipletsels, veranderde stoelgang, problemen met slikken, mondzweer, brandend maagzuur, mondpijn, anale pijn
- Geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen), veranderingen in bloedsuikerspiegel bij leverfunctieonderzoek
- Droge huid, ongewone haartextuur, nagelaandoeningen, huiduitslag, donkere verkleuring van de huid, veranderde vorm van de vingers, huidletsels
- Pijn bij het plassen, bloed in de urine
- Afscheiding uit de borst, borstcyste, vaginale pijn, spataderen
- Verlaagde polsslag in voeten, blauwe plekken

**Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.**

**5. HOE BEWAART U FABLYN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik FABLYN niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking of het etiket van het flesje en de doos na “EXP:” De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6. AANVULLENDE INFORMATIE**

**Wat bevat FABLYN**

- Het werkzame bestanddeel is lasofoxifen. Elke filmomhulde tablet bevat lasofoxifentartraat, overeenkomend met 500 microgram lasofoxifen.



- De andere bestanddelen zijn watervrije lactose; microkristallijne cellulose; natriumcroscarmellose; colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat; magnesiumstearaat; Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110); hypromellose; lactosemonohydraat; titaniumdioxide (E171) en triacetine.

### **Hoe ziet FABLYN er uit en wat is de inhoud van de verpakking**

FABLYN-tabletten zijn driehoekige, perzikleurige, filmomhulde tabletten die aan de ene zijde met “Pfizer” en aan de andere zijde met “OPR 05” zijn gemerkt.

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen die 7, 28 of 30 tabletten bevatten en in flesverpakkingen die 90 tabletten bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Duitsland.

De fabrikant is Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Duitsland.

### **Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd