

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram Filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lasofoksifentartrat, tilsvarende 500 mikrogram lasofoksifen.

Hjelpestoff: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 71,34 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Trekantede, ferskenfargede, filmdrasjerte tabletter merket "Pfizer" på en side og "OPR 05" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

FABLYN er indisert for behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med forhøyet risiko for fraktur. Behandling med FABLYN har vist en signifikant reduksjon i forekomst av vertebrale og non-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer (se pkt. 5.1).

Ved avgjørelse om valg mellom FABLYN eller annen behandling, inklusive østrogen, til en postmenopausal kvinne, skal postmenopausale symptomer, effekter på uterint vev og brystvev, samt kardiovaskulær risiko og fordeler vurderes (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne (postmenopausale kvinner):

Anbefalt dosering er en 500 mikrograms tablett daglig.

FABLYN kan inntas når som helst på dagen uten hensyn til inntak av mat eller drikke.

Tilskudd av kalsium og/eller vitamin D skal legges til dietten dersom det daglige inntaket ikke er tilstrekkelig. Postmenopausale kvinner trenger i gjennomsnitt 1500 mg/dag naturlig kalsium. Det anbefalte inntaket av vitamin D er 400-800 IE daglig.

Barn og unge under 18 år:

FABLYN er ikke indisert til barn eller unge under 18 år, da legemidlet kun er beregnet til bruk hos postmenopausale kvinner. Sikkerhet og effekt er derfor ikke undersøkt (se pkt. 5.2).

Eldre kvinner (65 år og eldre):

Ingen dosejustering er nødvendig til eldre, kvinnelige pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av lasofoksifen er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon med leverfunksjonsprøver > 1,5 av øvre normalgrense (ULN). FABLYN skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig til pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av lasofoksifen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. FABLYN skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

På grunn av at osteoporoseutvikling er en kronisk sykdomsprosess er FABLYN ment til langvarig bruk (se pkt. 5.1).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Aktiv eller tidligere venøs tromboembolisk hendelse, inklusive dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.

Uforklarlig uterin blødning.

Graviditet og amming: FABLYN skal kun brukes av postmenopausale kvinner. Det må ikke brukes av kvinner som har mulighet til å bli gravide, kvinner som er gravide eller som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I kliniske studier hadde kvinner behandlet med FABLYN en forhøyet risiko for venøse tromboemboliske hendelser (dyp venetrombose og lungeemboli), sammenliknet med placebo. Andre venøse tromboemboliske hendelser kan også oppstå. En mindre alvorlig hendelse, overflatisk tromboflebitt, er også rapportert hyppigere med FABLYN enn med placebo. Nytt-risiko-forholdet bør vurderes hos pasienter som har en kjent risiko for venøse tromboemboliske hendelser, uavhengig av årsak (se pkt 4.3 og 4.8). Immobilisering øker risikoen for venøse tromboemboliske tilstander, uavhengig av behandling. FABLYN bør derfor seponeres minst 3 uker før og under perioder med langvarig immobilisering (f.eks. rekonvalesens etter operasjon, og forlenget sengeliggende periode), og behandlingen bør ikke gjenopptas før pasienten er tilbake i full bevegelighet. I tillegg bør kvinner som tar FABLYN rådes til å bevege seg jevnlig under langvarige reiser.

Uforklarlig vaginalblødning skal undersøkes. FABLYN-behandlede og placebo-behandlede grupper hadde lik insidens av endometriell hyperplasi og endometriell cancer (se pkt 5.1).

Lasofoksifen har vært assosiert med godartede endometrielle endringer. Disse inkluderte hos noen brukere en liten økning i forekomst av vaginal blødning, samt cystiske endringer i endometriet, funnet ved ultralyd, og histologisk påvist godartet cystisk atrofi (en variant av atrofisk endometrium). Disse cystefunnene bidro til en omtrent 1,5 mm økning i gjennomsnittlig endometriell tykkelse. Som en konsekvens av disse godartede effektene er det i PEARL-studien funnet at flere FABLYN-behandlede pasienter gjennomgikk et diagnostisk uterint inngrep enn det pasienter behandlet med placebo gjorde (se pkt. 5.1). I tråd med anbefalingen for postmenopausale kvinner, vil godartede funn imidlertid ikke kreve ytterligere undersøkelser i klinisk praksis, såfremt kvinnen ikke får vaginalblødning, da risikoen ved diagnostiske uterine inngrep hos asymptotiske kvinner er høyere enn nytteverdien. Patologer bør bli gjort oppmerksom på tidligere bruk av lasofoksifen når de skal vurdere endometriell histologi, for å sikre en nøyaktig diagnose av godartet cystisk atrofi der det forekommer.

Samtidig bruk av FABLYN og systemisk østrogen eller hormonbehandling er ikke undersøkt. Samtidig bruk av FABLYN med systemisk østrogen er derfor ikke anbefalt.

FABLYN er ikke undersøkt hos kvinner som har hatt brystkreft. Det foreligger ikke data på samtidig bruk av FABLYN og midler brukt i behandling av brystkreft i tidlige eller sene stadier. Av den grunn bør FABLYN kun brukes i behandling av osteoporose etter at eventuell behandling av brystkreft, inklusive adjuvant behandling, er fullført.

Eventuell uforklarlig abnormitet i bryst som oppstår under behandling med FABLYN skal undersøkes. FABLYN fjerner ikke risiko for brystkreft (se pkt. 5.1).

FABLYN kan øke forekomst av hetetokter, og reduserer ikke hetetokter forbundet med østrogenmangel. Hos noen asymptomatiske pasienter kan hetetokter oppstå i starten av behandlingen.

Begrensede kliniske data tilsier at hos pasienter med tidligere hypertriglyseridemi (>5,6 mmol/l) induisert av orale østrogen, kan lasofoksifen gi en markert økning av serumtriglyserider. Hos pasienter med en slik sykehistorie bør serumtriglyserider monitoreres når de bruker lasofoksifen.

Lasofoksifen er i stor grad proteinbundet, utskilles hovedsakelig via metabolisme, og gjennomgår sannsynligvis enterohepatisk sirkulasjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av FABLYN er ikke undersøkt hos pasienter med leverfunksjonsprøver >1,5 av øvre normalgrense (ULN). FABLYN skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Sikkerhet og effekt av FABLYN er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. FABLYN skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

FABLYN inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det foreligger ingen klinisk relevante effekter på kolestyramin (anionebytter), flukonazol (CYP2C9-hemmer), ketokonazol (CYP3A4/5-hemmer) og paroksetin (CYP2D6-hemmer) på farmakokinetikken for lasofoksifen. Det er ikke sannsynlig at andre anionebyttere og andre hemmere av disse CYP-isoformene gir klinisk relevant endring i FABLYN-eksponering, og det er ikke nødvendig med dosejustering.

Clearance av lasofoksifen kan være økt hos pasienter som langtidsbehandles med CYP3A4- og UGT-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, barbiturater og Johannesurt). Dette medfører reduserte konsentrasjoner ved steady-state og kan gi redusert effekt.

Ketokonazol – Den sterke CYP3A4/5-hemmeren ketokonazol økte den systemiske eksponeringen for lasofoksifen med 20 %. Dette regnes ikke som klinisk relevant.

Paroksetin – Den sterke CYP2D6-hemmeren paroksetin økte den systemiske eksponeringen for lasofoksifen med 35 %. Dette regnes ikke som klinisk relevant.

Protonpumpehemmere – Det finnes ingen data på effekt av samtidig bruk av protonpumpehemmere (PPI) og lasofoksifen. Man bør derfor utvise forsiktighet ved samtidig bruk av disse midlene.

I kliniske studier endret ikke lasofoksifen metabolismen av dekstrometorfan (et CYP2D6-substrat) og klorsoksason (CYP2E1-substrat) eller farmakokinetikken for warfarin (CYP2C9-substrat), metylprednisolon (CYP3A4-substrat) eller digoksin (MDR1 P-glykoprotein-substrat). Det er derfor ikke sannsynlig at FABLYN påvirker farmakokinetikken til legemidler som utskilles ved metabolisme via disse CYP-isoformene, eller ved transport via MDR1 P-glykoprotein.

Warfarin - Lasofoksifen hadde ingen effekt på farmakokinetikken til R-og S-warfarin. Gjennomsnittlig INR (international normalized ratio) AUC og maksimal verdi av INR etter

administrering av en enkelt dose warfarin med lasofoksifen, ble henholdsvis omtrent 8 % og 16 % lavere enn etter warfarin alene. Disse endringene vurderes ikke som klinisk relevante.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

FABLYN skal kun brukes av postmenopausale kvinner. FABLYN må ikke brukes av kvinner som kan bli gravide (se pkt. 4.3). Det foreligger ikke adekvate data fra bruk av lasofoksifen hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Eventuell risiko for mennesker er ikke kjent.

Amming

FABLYN skal kun brukes av postmenopausale kvinner. FABLYN må ikke brukes under amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om lasofoksifen skilles ut i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av lasofoksifen i melk.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

FABLYN har ingen kjent påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av FABLYN i behandling av osteoporose har blitt undersøkt i en stor (8556 pasienter) dobbel-blind, randomisert, placebo-kontrollert, multinasjonal fase-3 frakturstudie (PEARL-studien). Varighet av behandling hos postmenopausale kvinner var 60 måneder, 2852 ble randomisert til FABLYN og 2852 ble randomisert til placebo.

Behandling ble avsluttet på grunn av bivirkninger hos 12,9 % av de som ble behandlet med FABLYN og hos 12,3 % av kvinnene som fikk placebo.

Venøse tromboemboliske hendelser: den mest alvorlige bivirkningen relatert til FABLYN var VTE (dyp venetrombose, lungeemboli, og trombose i retinalvenen). Etter 5 års oppfølging, oppsto VTE hos 37 kvinner behandlet med FABLYN (1,3 % eller 2,90 per 1000 pasientår), sammenliknet med 18 placebobehandlete (0,6 % eller 1,41 per 1000 pasientår) og risikoforholdet var 2,06 (95 % CI: 1,17, 3,61).

Det ble sett en liten reduksjon i platetall (ca 4 %) hos pasienter som ble behandlet med lasofoksifen i PEARL-studien. Dette er også observert hos andre selektive østrogenreseptormodulatorer (SERM).

Vanlige bivirkninger som er vurdert å være relatert til behandling med FABLYN var muskelspasmer, hetetokter og vaginal utflod. Muskelspasmer oppsto hos omtrent en av 9 pasienter. Hetetokter oppsto hos omtrent en av 11 pasienter og de ble som oftest rapportert i løpet av de første 6 månedene av behandlingen. Vaginal utflod oppsto hos omtrent en av 26 pasienter.

Sikkerheten av FABLYN i behandling av osteoporose er også vurdert i en fase-2 placebo-kontrollert studie på kvinner fra Japan, Korea og Taiwan. Behandlingsvarigheten hos de postmenopausale kvinnene var 12 måneder, 124 fikk FABLYN og 125 fikk placebo. Behandling ble avsluttet på grunn av bivirkninger hos 3,2 % av kvinnene som fikk FABLYN, og hos 8,0 % som fikk placebo.

Tabell 1 angir bivirkninger med høyere insidens enn placebo som har oppstått i de to kliniske studiene på osteoporose-behandling.

De fleste bivirkningene som oppsto i løpet av studiene var milde til moderate, og som oftest var ikke avslutning av behandling nødvendig.

Bivirkninger er listet etter organklasse og frekvens (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger ikke presentert etter synkende alvorlighetsgrad, men i alfabetisk rekkefølge.

Tabell 1: Bivirkninger i placebokontrollerte kliniske studier for osteoporose-behandling. Bivirkningene ble observert hos flere kvinner behandlet med FABLYN enn hos kvinner behandlet med placebo

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Urinveisinfeksjon, vaginal candidainfeksjon, vaginal infeksjon, vulvovaginit
<i>Sjeldne:</i>	Artrittinfeksjon, bronkitt, candidainfeksjon, cellulitt, cervicitt, divertikulitt, furunkel, genital herpes simplex i øyet, impetigo, labyrintitt, pyelonefritt, pyometra, soppinfeksjon,
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
<i>Mindre vanlige:</i>	Fibrom, uterint leiomyom
<i>Sjeldne:</i>	Brystfibrom, endometrisk svulst, godartet paratyroid tumor, godartet svulst i bryst, hemangiom, kronisk lymfocytisk leukemi, leiomyom, malign svulst i lever, melanocytisk føflekk, multippelt myelom, neoplasm, svulst i det kvinnelige reproduktive systemet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Anemi, makrocytose, trombocytopeni
<i>Sjeldne:</i>	Hypokromasi, megaloblastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Sjeldne:</i>	Sesongpreget allergi
Endokrine sykdommer	
<i>Sjeldne:</i>	Hyperparatyroidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Diabetes mellitus
<i>Sjeldne:</i>	Anoreksi, diabetes mellitus type 2, hypertriglyseridemi, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, nedsatt appetitt, tetani, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	
<i>Sjeldne:</i>	Syklotymiske lidelser, unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Brennende følelse, hjerneslag, hodepine, "restless legs"-syndrom
<i>Sjeldne:</i>	Alzheimers demens, amnesi, dysgeusi, epilepsi, hydrocefalus, hypogeusi, isjas, migrene, migrene med aura, motorisk nervesykdom, nervekompresjon, parese, postural svimmelhet, presynkope, svekket hukommelse, vaskulær hodepine
Øyesykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Tørre øyne
<i>Sjeldne:</i>	Afaki, anisokori, blødning i øyet, kløe i øyet, konjunktival hyperemi, konjunktivalblødning, korioretinopati, makuladegenerasjon, netthinneavløsning, okulær hyperemi, redusert synsskarphet, retinale karlidelser, retinopati, synsforstyrrelse, tørr keratokonjunktivitt, øyelokksødem
Sykdommer i øre og labyrint	
<i>Sjeldne:</i>	Lidelser i det indre av øret, svimmelhet, ubehag i øret
Hjertesykdommer	

<i>Mindre vanlige:</i>	Palpitasjoner, takykardi
<i>Sjeldne:</i>	Cor pulmonale, defekt i tricuspidalklaff, hjertesvikt, kardiomegali, sinus-arrest, supraventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	
<i>Vanlige:</i>	Hetetokter
<i>Mindre vanlige:</i>	Dyp venetrombose, flebitt, overfladisk tromboflebitt, rødme, tromboflebitt, venestase
<i>Sjeldne:</i>	Aortaaneurisme, arteriell okklusjon, blødning, claudicatio intermittens, emboli, hematom, kapillærsykdom, lymfestase, trombose, vaskulær stenose, venetrombose i ekstremitetene
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Mindre vanlige:</i>	Allergisk rinitt, hoste, lungeemboli
<i>Sjeldne:</i>	Kronisk obstruktiv lungesykdom, lungegranulom, vasomotorisk rinitt
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Vanlige:</i>	Forstoppelse
<i>Mindre vanlige:</i>	Abdominalsmerter, flatulens, gastritt, irritabel tarm-syndrom, munntørhet, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter
<i>Sjeldne:</i>	Abdominal sårhet, anal fissur, anal spasme, duodenalsår, duodenitt, dysfagi, gastriske polypper, keilitt, keilose, lyskebrokk, mageubehag, munnsår, rektale polypper, rektale sår, smerter i munnen, ulcerøs kolitt, øsofagitt
Sykdommer i lever og galleveier	
<i>Mindre vanlige:</i>	Fettlever, gallestein
<i>Sjeldne:</i>	Gallegangsstein, gulsott, hepatitt, kolecystitt, leverforstyrrelser
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Vanlige:</i>	Hyperhidrose
<i>Mindre vanlige:</i>	Alopeci, erytem, kløe, nattesvette
<i>Sjeldne:</i>	Angioødem, fotosensitivitetsreaksjon, generell kløe, hudirritasjon, hudlesjoner, hyperpigmentering av hud, kløende utslett, makulopapulært utslett, negleforstyrrelser, onykoklase, rosacea, tørt hud, unormal hårstruktur, urtikaria, ødem i hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Svært vanlige:</i>	Muskelspasmer
<i>Mindre vanlige:</i>	Nakkesmerter, ryggsmerte, smerter i ekstremiteter
<i>Sjeldne:</i>	Artropati, bursitt, coccydyni, daktylitt, eksostose, hemartrose, kjevesmerter, kontraktur i ekstremiteter, kostokondritt, muskelkontraktur, muskelsammentrekninger, periartritt, revmatoid artritt, rotator cuff-syndrom, stivhet i ledd, tenosynovitt, trommestikkefingre, ubehag i muskel-skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Mindre vanlige:</i>	Hyppig vannlating, nokturi, sterk vannlatingstrang, uretrale forstyrrelser, urininkontinens
<i>Sjeldne:</i>	Forstyrrelser i urinveiene, hyperkalsiuri, hyperten blære, nefrosklerose, polypper i urinblæren, stein i urinblæren, uretral blødning
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
<i>Vanlige:</i>	Cystocele, endometriell hypertrofi* (sonografisk endometrisk tykkelse), lidelser i endometriet, uterine polypper, vaginal utflod, vaginale lidelser
<i>Mindre vanlige:</i>	Brystforstyrrelser hos kvinner, brystmerter, cervix dysplasi, colpocele, endometrisk hyperplasi** (basert på rapporter fra studielege), erosjon på livmorhals, forstyrrelse i cervix, fremfall av livmor, genital blødning, genital utflod, hydrometra, indurasjon av bryst,

	metroragi, polypper i cervix, postmenopausal blødning, rectocele, vaginal blødning, vaginal prolaps, vulvovaginal kløe
<i>Sjeldne:</i>	Adenomyose, brystfibrose, brystspenninger, cyste på eggleder, cyste/utvekst på adnexa uteri, endring i brystvorter, forstørret klitoris, genital kløe, oppfylning i vaginalvegg, perineal laceratus, smerter i brystvorter, uterin blødning, uterin cervical skvamøs metaplasi, uterin utvekst, utflod fra bryst, vaginal erosjon, vaginal inflammasjon, vaginal smerte, vulvaplager, åreknuter på vulval vene
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	
<i>Sjeldne:</i>	Venøse misdannelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Vanlige:</i>	Uventet terapeutisk respons
<i>Mindre vanlige:</i>	Brystsmerter, følelse av å være varm, perifert ødem, tretthet
<i>Sjeldne:</i>	Følelse av å være beruset, hypertermi, inflammasjon, polypper, ubehag i brystet, utvekster, ødem
Undersøkelser	
<i>Vanlige:</i>	Økning i ASAT
<i>Mindre vanlige:</i>	Unormalt livmorhalsutstryk, vektøkning, økning i ALAT, økning i blodglukose, økning i transaminaser
<i>Sjeldne:</i>	Blod i urinen, positiv test for hepatitt B overflateantigen, reduksjon i HDL, redusert albumin i blodet, redusert bentetthet, redusert fotpuls, redusert platetall, unormal røntgen thorax, unormal T-bølge EKG, unormal ultralyd av bryst, unormal ultralyd av ovariene, unormalt kreatinin i blodet, økning i 5' nukleotidase, økning i gamma-GT, økning i LDL, økte triglyserider i blodet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
<i>Sjeldne:</i>	Bløtvevsskade, brystvirvelfraktur, genital skade, hudavskrapning/skrubbsår, skade i ekstremitetene, skade i skjelett, spinalfraktur, tannfraktur

*Endometrisk hyperplasi er en term fra MedDRAs ordliste som innebærer sonografiske funn av endometrisk fortykning.

**Endometrisk hyperplasi er basert på studieleges rapportering, ikke på histopatologiske funn, og krever ikke histologisk bekreftelse.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om noen tilfeller av overdose med FABLYN.

Lasofoksifen har blitt administrert til postmenopausale kvinner i enkeltdoser på opp til 100 mg (200 ganger den anbefalte enhetsdosen) og gjentatte doser på opp til 10 mg/dag (20 ganger anbefalt dose) i inntil et år uten observerte doserelaterte alvorlige bivirkninger.

Det finnes ikke noe spesifikt antidot for FABLYN. I tilfeller av overdose bør generell støttende behandling gis basert på pasientens symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv østrogenreseptormodulator (SERM), ATC-kode: {not yet assigned}

Nedgang i østrogennivåer etter menopause eller ovariectomi gir tiltagende bentap på grunn av høyere omsetning av benvev, og benresorpsjonen er større enn bendannelsen. Den økte omsetningen gir

tiltagende bentap fordi kompensatorisk økning i bendannelse ikke er tilstrekkelig til å veie opp for benresorpsjonen. Hos noen kvinner vil disse endringene til slutt gi nedgang i benmasse (osteoporose), og økt risiko for frakturer, spesielt i ryggvirvler, hofter og håndledd. Frakturer i ryggvirvler er de mest vanlige osteoporotiske frakturene hos postmenopausale kvinner.

Lasofoksifen er en SERM (selektiv østrogenreseptormodulator) som gir biologisk virkning i hovedsak mediert via binding til østrogenreseptorer. Slik binding gir aktivering av noen østrogene reaksjoner og blokkade av andre. Lasofoksifen gir vevs- og celledifferensierings effekter i vev som reagerer på østrogen.

Kliniske data indikerer at FABLYN har en østrogenliknende agonistisk effekt på benvev og en antagonistisk effekt på brystvev. Effektene av FABLYN på benvev vises som reduksjon i serum- og urin-nivå av markører for benomsättning, økning i bentetthet (BMD) og nedgang i insidens av frakturer.

Effekter på skjelett:

Benomsättning

I de kliniske studiene på osteoporose, resulterte behandling med FABLYN i en vedvarende og statistisk signifikant hemming av benresorpsjonen, og i nydannelse av benvev. Dette vises som endring i markører for benomsättning, både i serum og urin. (f.eks., C-telopeptid og markører for dannelse av benvev: osteokalsin, prokollagen type 1 N-terminalt propeptid, og ben-spesifikk alkalinfosfatase). I en substudie av PEARL-studien ble det sett hemming av markører for benomsättning innen 3 måneder og dette vedvarte gjennom hele den 36 måneder lange observasjonsperioden.

5-års resultater fra en stor, multinasjonalt frakturstudie (PEARL)

Effektene av FABLYN på insidens av frakturer (tabell 2) ble undersøkt over 5 år, og BMD og biomarkører for benmasse hos postmenopausale kvinner med osteoporose ble undersøkt over 3 år i PEARL-studien. Studiepopulasjonen besto av 8556 postmenopausale kvinner med osteoporose definert som lav BMD (BMD i vertebra eller hofter på minst 2,5 standard-avvik under gjennomsnittlig verdi for friske unge kvinner). Kvinnene som deltok i studien hadde en gjennomsnittsalder på 67 år (59 til 80 år) og i gjennomsnitt var det 20 år siden menopausen. Alle kvinnene i studien fikk kalsium (1000 mg/dag) og Vitamin D (400-800 IE/dag).

Tabell 2: Insidens av frakturer hos postmenopausale kvinner over en 5-års periode

	FABLYN	Placebo	Relativ risiko reduksjon (95 % CI) mot placebo
Nye radiografiske vertebrale frakturer Prosent av pasientene med nye frakturer	n=2748 5,6 %	n=2744 9,3 %	41 % ^a (28 %, 52 %)
Nye radiografiske vertebrale frakturer hos pasienter med ≥ 1 fraktur ved baseline Prosent av pasientene med nye frakturer	n=778 8,7 %	n=774 14,2 %	42 % ^b (21 %, 57 %)
Nye radiografiske vertebrale frakturer hos pasienter uten noen prevalente frakturer ved baseline Prosent av pasientene med nye frakturer	n=1970 4,4 %	n=1970 7,4 %	41 % ^c (23 %, 55 %)
Non-vertebrale frakturer Prosent av pasientene med non-vertebrale frakturer	n=2852 8,1 %	n=2852 10,4 %	24 % ^d (9 %, 36 %)
Alle kliniske frakturer Prosent av pasientene med kliniske frakturer	n=2852 9,3 %	n=2852 12,1 %	25 % ^e (12 %, 36 %)
Forkortelser: n= antall pasienter; CI = Konfidensintervall ^a p < 0,0001; ^b p = 0,0004; ^c p = 0,0002; ^d p = 0,0020; ^e p = 0,0004			

-Radiografiske vertebrale frakturer

FABLYN reduserte insidensen av nye radiografisk diagnostiserte vertebrale frakturer signifikant (forverring av tidligere frakturer er ikke tatt med) fra 9,3 % for placebo til 5,6 % for FABLYN (relativ risikoreduksjon = 41 %, $p < 0,0001$). Denne nedgangen ble sett i løpet av det første året og ble opprettholdt over 5 år.

Hos kvinner med en prevalent vertebral fraktur ved baseline, reduserte FABLYN insidensen av nye vertebrale frakturer diagnostisert med radiografi signifikant fra 14,2 % for placebo til 8,7 % for FABLYN (relativ risikoreduksjon = 42 %, $p = 0,0004$). Hos kvinner uten noen prevalente vertebrale frakturer ved baseline, reduserte FABLYN insidens av nye vertebrale frakturer diagnostisert ved radiografi signifikant fra 7,4 % for placebo til 4,4 % for FABLYN (relativ risikoreduksjon = 41 %, $p = 0,0002$).

Signifikant færre kvinner i FABLYN-gruppen opplevde gjentatte vertebrale frakturer diagnostisert ved radiografi enn i placebogrupperen, over en periode på 5 år med behandling ($p < 0,0001$).

Signifikant færre kvinner behandlet med FABLYN opplevde moderate eller alvorlige vertebrale frakturer (bestemt ved Genant-skala) sammenliknet med kvinner som fikk placebo (5,2 % kvinner som fikk placebo mot 3,3 % kvinner behandlet med FABLYN; $p = 0,0006$).

-Non-vertebrale frakturer

FABLYN reduserte insidensen av non-vertebrale frakturer signifikant fra 10,4 % for placebo til 8,1 % for FABLYN (relativ risikoreduksjon = 24 %, $p = 0,0020$). Denne nedgangen ble observert i løpet av det første året og ble opprettholdt over 5 år. Reduksjon i insidensen av non-vertebrale frakturer ble også observert hos postmenopausale kvinner med alvorlig osteoporose (definert som en lumbar ryggrad BMD T-score $\leq -2,5$ ved baseline + prevalente frakturer eller BMD T-score ≤ -3) ($p = 0,0183$).

-Alle kliniske frakturer

FABLYN reduserte insidens av alle kliniske frakturer signifikant fra 12,1 % for placebo til 9,3 % for FABLYN (relativ risikoreduksjon = 25 %, $p = 0,0004$). Denne nedgangen ble sett i løpet av det første året, og ble opprettholdt over 5 år.

-Benmineraltetthet

I en 3-års substudie av PEARL-studien ($n=760$), økte BMD signifikant med FABLYN (sammenliknet med placebo) i lumbalcolumna (3,3 %), total hofte (3,0 %), lårhals (3,3 %), trochanter major (3,6 %), intertrochanteriske område (2,6 %), Ward's triangel (5,9 %) og underarm (1,8 %) etter 3 år. FABLYN økte også det totale benmineralinnholdet (BMC) i kroppen signifikant i forhold til placebo etter 3 år. Signifikant økning i BMD ble sett så tidlig som etter 3 måneder for lumbalcolumna og total hofte.

Det ble utført en analyse på de deltakerne som ble henvist til legen sin for vurdering av behandling med et alternativt legemiddel mot osteoporose, i tilfeller hvor følgende ble observert: a) ≥ 7 % BMD-tap ved lumbalcolumna eller ≥ 10 % BMD-tap i lårhalsen etter 12 måneder; b) ≥ 11 % BMD-tap ved lumbalcolumna eller ≥ 14 % BMD-tap i lårhalsen etter 24 måneder; c) ≥ 2 ved radiografisk diagnostiserte vertebrale frakturer i studien etter 24 måneder. Slike henvisninger var signifikant mindre vanlige i FABLYN-gruppen (0,9 %) enn i placebogrupperen (3,3 %).

Resultater fra en ettårs-studie hos asiatiske kvinner

Effekten av FABLYN på BMD hos postmenopausale kvinner fra Japan, Korea og Taiwan som hadde osteoporose ble også undersøkt i en randomisert, placebo-kontrollert, dobbel-blind osteoporose-behandlingsstudie av ett års varighet. Studiepopulasjonen besto av 497 kvinner med osteoporose, definert ved lav vertebral BMD (T-score $\leq 2,5$). Kvinnene i denne studien hadde en gjennomsnittsalder på 63 år (44 til 79 år) og det var i gjennomsnitt 13 år siden menopause startet. Alle kvinnene i studien fikk kalsium (600-1200 mg/dag) og Vitamin D (400-800 IE/dag).

I denne studien økte FABLYN BMD i ryggrad og hofte (hofte totalt og alle underkomponenter av hofte) med 2 til 4 %. FABLYN reduserte også markører for benomsetning.

Histomorfometri av benvev

Benvev dannet i løpet av to års administrering av lasofoksifen har normal kvalitet. For å vurdere benkvalitet ble det tatt benbiopsier etter 2 års behandling fra 71 postmenopausale kvinner som var inkludert i BMD-studier. Etter behandling med lasofoksifen ble det ikke sett tegn på osteomalasi, margfibrose, cellulær toksisitet, woven bone eller andre avvik som påvirker kvaliteten til benvevet.

Effekter på endometriet:

I PEARL-studien er det rapportert om følgende resultater av effektene FABLYN har på endometriet over 5 års eksponering.

Det var ingen forskjell i insidens av endometrisk karsinom og endometrisk hyperplasi mellom kvinner behandlet med FABLYN og kvinner som fikk placebo.

Lasofoksifen kan være forbundet med godartede effekter på endometriet: cystisk endring i endometriet som er sett på ultralyd, og histologisk påvist godartet cystisk atrofi (en variant av atrofisk endometrium), som bidrar til omtrent 1,5 mm økning i gjennomsnittlig endometrisk tykkelse. I henhold til retningslinjer for postmenopausale kvinner vil slike godartede funn i klinisk praksis ikke kreve ytterligere undersøkelse av kvinnen, såfremt det ikke foreligger vaginale blødninger (se pkt. 4.4).

Insidensen av cystiske endringer i endometrium og endometrisk tykkelse ble analysert i en undergruppe av studiepopulasjonen (298 pasienter) med en årlig transvaginal ultralydundersøkelse (TVU) i løpet av 3 år. Placebo-behandlede kvinner hadde en 1,9 % insidens av cystiske endringer over 3 år, mens kvinner behandlet med FABLYN hadde en insidens på 20,4 %. Alle histologiske funn var godartede. Kvinner som fikk placebo hadde i gjennomsnitt en 0,7 mm nedgang i endometrisk tykkelse fra baseline i løpet av 3 år, kvinner behandlet med FABLYN hadde imidlertid en 1,4 mm gjennomsnittlig økning. Økningen ble sett etter 12 måneder, og økte ikke signifikant i løpet av 3 år. I noen tilfeller gikk disse endringene over spontant under behandlingen.

Hos alle kvinnene som hadde uterus ved baseline ble det ved histologi påvist godartede endometriske polypper hos 34 av 2302 (1,5 %) kvinner behandlet med FABLYN mot 18 av 2309 (0,8 %) kvinner som hadde fått placebo. I en undergruppe av studiepopulasjonen som ble designet for å se på endometrisk histologi (1080 pasienter) med en TVU på 3 år, ble det ved histologi sett godartede endometriske polypper hos 20 av 366 (5,5 %) kvinner behandlet med FABLYN og 12 av 360 (3,3 %) kvinner på placebo.

Den totale insidensen av vaginalblødning var lav ($\leq 2,6$ % i alle behandlingsgrupper). Vaginalblødning ble rapportert hos 74 (2,6 %) av kvinner behandlet med FABLYN mot 37 (1,3 %) av kvinner som fikk placebo. Antall deltakere som avsluttet behandlingen på grunn av vaginalblødning var lav [FABLYN: 4 (0,1 %), placebo: 0].

Antall hysterektomier i gruppen behandlet med FABLYN (27 av 2302 pasienter, 1,2 %) og gruppen som fikk placebo (24 av 2309 pasienter, 1,0 %) var lik. For å undersøke hvilken effekt FABLYN har på diagnostiske uterine prosedyrer (dvs. hysteroskopi, sonohystrogram infusert med saltvann, endometrisk biopsi, polypektomi eller dilasjon og curettage), ble det utført en analyse hos kvinner uten planlagt TVU-undersøkelse (4055 pasienter). Flere pasienter behandlet med FABLYN (7,0 %) gjennomgikk en diagnostisk prosedyre sammenlignet med placebo-behandlede pasienter (2,7 %). Det ble utført et stort antall diagnostiske uterine prosedyrer på pasienter behandlet med FABLYN, som et resultat av vaginal blødning (som beskrevet i protokollen) og asymptomatiske endometriske funn (f.eks. mistanke om uterine polypper, endometrisk fortykkelse).

Effekter på brystene:

I løpet av de 5 årene som PEARL-studien (som involverte 8556 pasienter) pågikk, ble risiko for invasiv brystkreft redusert med 85 % ved behandling med FABLYN sammenliknet med placebo (placebo: 20: (0,7 %), FABLYN 3 (0,1 %; HR 0,15; CI 0,04 - 0,50), risiko for alle typer brystkreft med 79 % (placebo: 24 (0,9 %), FABLYN: 5 (0,2 %); HR 0,21; CI 0,08 - 0,55)), risiko for østrogenreseptor (ER) positiv invasiv brystkreft med 83 % (placebo: 18 (0,7 %), FABLYN 3 (0,1 %); HR 0,17, CI 0,05 - 0,57) og risiko for østrogenreseptor (ER) positiv brystkreft med 81 % (placebo: 21 (0,8 %), FABLYN: 4 (0,1 %); HR 0,19, CI 0,07 - 0,56). FABLYN har ingen effekt på risiko for ER-negativ brystkreft eller ER-negativ invasiv brystkreft. Disse funnene støtter konklusjonen om at lasofoksifen ikke har noen egen østrogen-agonistaktivitet i brystvev.

Effekter på lipidmetabolisme og kardiovaskulær risiko:

Effekten av FABLYN på lipidprofilen ble undersøkt i en 3 års substudie av PEARL-studien. Det ble inkludert 1014 postmenopausale kvinner i substudien. FABLYN reduserte total kolesterol, LDL-kolesterol, LDL-assosiert apolipoprotein B-100 og high sensitivity C-reactive protein signifikant i forhold til placebo (gjennomsnittlige endringer henholdsvis -10,4 %, -15,8 %, -11,8 %, -12,5 %,). Det ble ikke sett noen signifikante endringer i forhold til placebo for HDL-kolesterol eller VLDL-kolesterol. Det ble sett statistisk signifikante økninger i apolipoprotein A-1, som er forbundet med HDL-kolesterol, og serum-triglyserider (gjennomsnittlig endring vs. placebo henholdsvis 6,1 % og 4,9 %).

I den totale studiepopulasjonen (N=8556) var insidensen av større koronare hendelser, inklusive koronardød, ikke-fatalt myokardinfarkt, ny iskemisk hjertesykdom, sykehusinnleggelse grunnet ustabil angina og revaskulariseringsprosedyrer signifikant lavere etter 5 år. Hos pasienter behandlet med FABLYN var det 0,51 tilfeller per 100 pasientår, sammenliknet med 0,75 tilfeller per 100 pasientår hos pasientene som fikk placebo (HR 0,68; 95 % CI 0,50 - 0,93, p= 0,016). I samme studie så man etter 5 år ingen økning i risiko for slag inklusive blødningsrelatert, iskemisk eller embolisk slag, uspesifisert type slag og forbigående iskemiske episoder hos pasienter behandlet med FABLYN. Det ble sett 0,48 tilfeller per 100 pasientår i placebogruppen og 0,36 tilfeller per 100 pasientår blant pasienter behandlet med FABLYN (HR = 0,75; 95 % CI 0,51- 1,10, p = 0,140).

Effekter på vulva-og vaginal atrofi (VVA):

I to 12-ukers fase 3 studier (som involverte 889 pasienter) på postmenopausale kvinner med moderate eller alvorlige tegn og symptomer på VVA, uavhengig av osteoporosestatus, undersøkte man effekten av FABLYN ved behandling av VVA. I begge studiene reduserte FABLYN alvorligheten av de VVA-symptomer hos pasientene som var mest plagsomme ved baseline. Fablyn reduserte også vaginal pH, reduserte prosentandelen vaginale parabasale celler fra metningsindeks (MI), samt økte prosentandelen vaginale overflateceller fra MI. Liknende resultater for vaginal pH og MI ble sett i PEARL-studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Fordelingen av lasofoksifen ble undersøkt hos 758 forsøkspersoner i en konvensjonell klinisk farmakologistudie. Farmakokinetiske data fra over 2000 postmenopausale kvinner inklusive kvinner i utvalgte kliniske studier på osteoporose ble inkludert i en populasjons-farmakokinetisk analyse.

Absorpsjon:

Lasofoksifen absorberes langsomt fra gastrointestinaltraktus og maksimal plasmakonsentrasjon nås gjennomsnittlig omtrent 6 timer etter dosering. Fordøyelse av et fettrikt måltid endrer ikke den orale biotilgjengeligheten av lasofoksifen. FABLYN kan tas på hvilken som helst tid på døgnet og uavhengig av inntak av mat eller drikke.

Fordeling :

Distribusjonsvolumet (V/F) for lasofoksifen hos postmenopausale kvinner er omtrent 1350 l.

Lasofoksifen bindes i høy grad til plasmaproteiner (>99 %). Lasofoksifen bindes både til albumin og α 1-syre glykoprotein. Det påvirker imidlertid ikke bindingen av warfarin eller propranolol.

Metabolisme:

Omdannelse og fordeling av lasofoksifen hos mennesker har blitt undersøkt etter oral administrering av ^{14}C -merket lasofoksifen. Lasofoksifen metaboliseres i stor grad hos mennesker. Det er identifisert fem metabolske omdannelsesprosesser: direkte glukuronidering, direkte sulfatdannelse, hydroksylering av fenyltertralin-enheten (med påfølgende konjugatmetabolisering av katekolintermediater ved metylering og glukuronidering), oksidasjon av pyrrolidinringen, samt fenylhydroksylering. Det er påvist tre metabolitter av lasofoksifen i plasma: glukuronidkonjugatet, et glukuronid av den hydroksylerte metabolitten, og det metylerte katekolet.

Affinitet til bindingssetene for østrogenreseptor alfa og østrogenreseptor beta, er henholdsvis minst 31 ganger og 18 ganger lavere for de viktigste sirkulerende metabolittene av lasofoksifen, enn for lasofoksifen. Dette tilsier at det ikke er sannsynlig at disse metabolittene vil bidra til den farmakologiske aktiviteten av lasofoksifen. Oksidering ved flere cytokrom P450-enzymmer, inklusive CYPene 2D6 og 3A4/5, og konjugering av lasofoksifen er to viktige mekanismer for utskillelse av lasofoksifen fra den systemiske sirkulasjonen. Tilsynelatende oral clearance (CL/F) for lasofoksifen hos postmenopausale kvinner er omtrent 6,6 l/t.

Eliminasjon:

Lasofoksifen har en halveringstid på omtrent 6 dager. Lasofoksifen og dets metabolitter utskilles hovedsaklig i fæces, men en mindre komponent relatert til den aktive substansen utskilles i urinen. Etter oral administrasjon av ^{14}C -merket lasofoksifen i løsning hos mennesker, ble omtrent 72 % av den radioaktive dosen gjenfunnet innen dag 24 (omtrent 65 % i fæces og 6 % i urin). Mindre enn 2 % av administrert dose ble gjenfunnet i urin som uendret lasofoksifen.

Linearitet/ikke-linearitet:

Lasofoksifen utviser lineær farmakokinetikk i et vidt dosespekter etter administrasjon av enkeltdose (opp til 100 mg) og gjentatt dosering (opp til 20 mg en gang daglig). Steady-state farmakokinetikken for lasofoksifen er konstant, med unntak av farmakokinetikken etter en enkelt dosering.

Ved steady state, er halveringstiden for lasofoksifen hos postmenopausale kvinner omtrent 6 dager, noe som resulterer i små svingninger i konsentrasjonen over et 24-timers doseringsintervall.

Barn:

Farmakokinetikken for lasofoksifen er ikke undersøkt hos barn.

Eldre:

Det er ikke sett noen forskjeller av klinisk betydning i farmakokinetikken for lasofoksifen i aldersspennet fra 40 til 80 år, basert på resultater fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Det er ikke nødvendig med dosejustering når FABLYN gis til eldre pasienter.

Rase:

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det ikke funnet noen påvisbare forskjeller i farmakokinetikk for lasofoksifen hos ulike raser. Analysen inkluderte 2049 postmenopausale kvinner som besto av 85,5 % kaukasiere, 8,6 % latinamerikanere (hispanic), 3,4 % asiater, og 1,9 % afroamerikanere. Resultatene fra en fase-1 studie med japanske og kaukasiske kvinner var i tråd med den populasjonsfarmakokinetiske analysen, og viste ingen påvisbare forskjeller i farmakokinetikken av lasofoksifen i disse to populasjonene.

Kjønn:

Siden FABLYN er indisert for bruk kun til postmenopausale kvinner, er det ikke utført noen vurdering av hvilken effekt kjønn kan ha på farmakokinetikken for lasofoksifen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Lasofoksifen ble undersøkt som en enkelt dose på 0,25 mg hos friske frivillige og hos personer med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Plasma-lasofoksifen-eksponering var omtrent den samme hos de friske personene som hos de med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), og var moderat forhøyet (38 %) hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) sammenliknet med friske personer. Disse forskjellene forventes ikke å ha klinisk betydning. Det er ikke nødvendig med dosejustering av FABLYN hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Man har ikke undersøkt personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Da mindre enn 2 % lasofoksifen gjenfinnes i urinen som uendret aktiv substans, er det ikke utført noen undersøkelser med pasienter som har nedsatt nyrefunksjon. I en populasjons-farmakokinetisk analyse ble det ikke sett noen forskjeller av klinisk betydning i farmakokinetikk for lasofoksifen mellom postmenopausale kvinner med anslått kreatinin-clearance så lavt som 32 ml/min og de som hadde normal kreatinin-clearance. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Lasofoksifen var ikke genotoksisk i noen av testene som er utført. I en påfølgende studie over to år av karsinogenitet hos rotter (≥ 1 mg/kg/dag, dvs. 7 ganger høyere enn systemisk eksponering etter en human dose på 0,5 mg/dag basert på plasma AUC) var det en økt insidens av renal tubulæradenom og karsinom hos hannedyr og granulære celletumorer i ovariene hos hunndyr. I en tilsvarende toårs studie på mus (≥ 2 mg/kg/dag, dvs. lavere enn systemisk eksponering etter en human dose på 0,5 mg/dag basert på plasma AUC), var det en økt insidens av binyrebarkadenom og karsinom, interstitialcelletumorer i testis, benigne og maligne ovarietumorer og benigne polypper i uterine kjertler. Selv om alle disse tumorene antas å skyldes hormonelle mekanismer som er spesifikke for gnagere, er relevans hos menneske ukjent. Basert på humane data fra kliniske studier over 3 og 5 år, var insidensen av cancer under behandling med lasofoksifen ikke høyere enn den for placebo.

Lasofoksifen var ikke teratogent hos rotter inntil en dose på 10 mg/kg (omtrent 53 ganger høyere enn AUC hos mennesker) eller kaniner inntil en dose på 3 mg/kg (under systemisk eksponeringsnivå hos mennesker). Økt insidens av sammengrodd anus, hypoplastisk hale, ødem og bøyelighet av lemmer sett hos foster av drektige rotter som ble dosert 100 mg/kg (omtrent 400 ganger høyere enn AUC hos mennesker) ble assosiert med økt embryoføtal dødelighet og generell mangel på trivsel. I fertilitetsstudier med lasofoksifen utført på rotter ble det observert små effekter på hannrotters reproduksjonsevne ved ≥ 10 mg/kg/dag (omtrent 42 ganger høyere enn AUC hos mennesker), sett som nedgang i parringsindeks, implantasjonssteder og fostre. Hos hannrotter behandlet med $\geq 0,01$ mg/kg/dag (under systemisk eksponeringsnivå hos mennesker) ble det sett nedsatt fertilitet, og en økning i pre- og post-implantasjonstap, som ga redusert størrelse på avkom og forlenget gestasjonstid. I en prenatal og postnatal studie på rotter, førte lasofoksifen $\geq 0,01$ mg/kg/dag til forsinket og/eller avbrutt nedkomst, høyere mortalitet hos avkom ved fødsel, endrede ferdigheter av utviklingsmessige milepæler, og redusert vekst. Sett over ett er de reproduksjonmessige og utviklingsmessige effektene observert hos dyrene i tråd med de for SERM-klassen av stoffer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose, vannfri

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Paraoransje (E110)

Hypromellose

Laktosemonohydrat

Titandioksid (E171)

Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

FABLYN filmdrasjerte tabletter leveres i blisterark av polyvinylklorid (PVC) med aluminumsfolie på baksiden, eller tablettbokser av HDPE (high-density polyethylene) med barnesikrede korker av polypropylen foret med polyetylen/aluminum.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

24. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Ikke aktuelt.

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Tyskland

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal før lansering sikre at helsepersonell som kan forventes å forskrive FABLYN eller bestille gynekologisk ultralyd av pasienter som behandles med FABLYN, har tilgang til et utdanningsprogram for risikominimering.

Programmet skal finnes i både elektronisk og trykket format, og disse skal ha identisk innhold.

Materialet til programmet skal være tilgjengelig på følgende måte:

- Web-basert
- CD
- Trykket på papir

Programmet skal ha følgende hovedbudskap:

- FABLYN øker risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
- Anbefalte tiltak for å begrense risikoen for venøs tromboembolisme basert på preparatomtalen, inkludert kontraindikasjon av FABLYN hos pasienter med aktiv eller tidligere historie med VTE.
- Det er vist at FABLYN forårsaker morfologiske endringer, spesielt cystisk atrofi av endometriet. Det resulterer i økt gjennomsnittlig endometriell tykkelse.
- Det er i kliniske studier sett godartede morfologiske endringer forårsaket av FABLYN. Dette krever ikke ytterligere undersøkelse dersom det ikke oppstår vaginale blødninger.
- Referanser til offisielle internasjonale retningslinjer som er relevante for overvåking av livmoren.
- Behov for å seponere behandling med FABLYN og foreta undersøkelser ved uforklarlige uterusblødninger

Programmet skal inkludere fullstendig preparatomtale.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også gi tilgang til utdanningsprogram for patologer. Dette programmet skal fokusere på tolkning av endometriebiopsier fra kvinner som er behandlet med FABLYN. Dette må være i samsvar med offisielle internasjonale retningslinjer og må være understøttet av bevis publisert i fagfellevurderte medisinske tidsskrifter.

- **ANDRE VILKÅR**

System for sikkerhetsovervåkning

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å utføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende sikkerhetsovervåkning slik det er beskrevet i planen for sikkerhetsovervåkning, og som avtalt i versjon 1.4 av risikohåndteringsplanen (RMP) presentert i Modul 1.8.2 av søknad om markedsføringstillatelse, og enhver påfølgende oppdatering av planen for risikohåndtering, som CHMP har gitt sitt samtykke til.

I henhold til CHMPs retningslinjer for risikohåndteringssystemer for legemidler til human bruk, skal en oppdatert RMP sendes inn samtidig som den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn

- Når det mottas ny informasjon som kan påvirke den gyldige sikkerhetsspesifikasjonen, planen for sikkerhetsovervåkning eller risikominimaliseringsaktiviteter
- Innen 60 dager etter at en viktig (sikkerhetsovervåknings-/ eller risikominimaliserings-) milepæl er nådd
- På forespørsel fra de ansvarlige myndigheter (EMA).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR BLISTERPAKNING (30 filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter

lasofoksifen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder lasofoksifentartrat, tilsvarende 500 mikrogram lasofoksifen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Førseglet pakning.

Skal ikke brukes dersom pakningen har vært åpnet.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

FABLYN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR BLISTERPAKNING (7 filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter

lasofoksifen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder lasofoksifentartrat, tilsvarende 500 mikrogram lasofoksifen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Forseglet pakning.

Skal ikke brukes dersom pakningen har vært åpnet.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

FABLYN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR TABLETTBOKS (90 filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter

lasofoksifen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder lasofoksifentartrat, tilsvarende 500 mikrogram lasofoksifen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Forseglet pakning.

Skal ikke brukes dersom pakningen har vært åpnet.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

FABLYN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR BLISTERPAKNING (28 filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter

lasofoksifen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder lasofoksifentartrat, tilsvarende 500 mikrogram lasofoksifen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Forseglet pakning.

Skal ikke brukes dersom pakningen har vært åpnet.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

FABLYN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
ETIKETT TIL TABLETTBOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

FABLYN 500 mikrogram lasofoksifen

Til oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

90 filmdrasjerte tabletter

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER – 7 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter

lasofoksifen

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eberth

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

Man

Tir

Ons

Tor

Fre

Lør

Søn

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER – 30 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter

lasofoksifen

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eberth

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER – 28 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter

lasofoksifen

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eberth

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. ANNET

Man

Tir

Ons

Tor

Fre

Lør

Søn

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

FABLYN 500 mikrogram filmdrasjerte tabletter lasofoksifen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva FABLYN er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker FABLYN
3. Hvordan du bruker FABLYN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer FABLYN
6. Ytterligere informasjon

1. HVA FABLYN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

FABLYN brukes for å behandle osteoporose hos kvinner som har passert overgangsalderen (postmenopausal osteoporose), og som har økt risiko for skjelettbrudd, spesielt i ryggsgøyle, hofter og håndledd. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles selektive østrogen-reseptormodulatorer (SERM).

Hos kvinner med postmenopausal osteoporose, reduserer FABLYN risikoen for både frakturer (små brudd eller brister) i ryggsgøyle (også kalt vertebrale frakturer) og frakturer som ikke er i ryggsgøyle (såkalte non-vertebrale frakturer). FABLYN reduserer ikke risikoen for hoftefrakturer.

2. HVA DU M  TA HENSYN TIL F R DU BRUKER FABLYN

Bruk ikke FABLYN

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor lasofoksifen eller et av de andre innholdsstoffene i FABLYN.
- dersom du har eller tidligere har hatt blodpropp, for eksempel i vener, lunger eller øyne (dyp venetrombose, lungeemboli eller trombose i netthinnevenen).
- dersom du har blødning fra skjeden. Dette må undersøkes av legen din **f r du begynner behandling**.
- dersom du fortsatt har mulighet for å bli gravid.
- dersom du er gravid eller ammer.

Vis forsiktighet ved bruk av FABLYN

- **dersom du ikke får beveget deg over en lengre periode**, for eksempel hvis du blir lagt inn på sykehus eller blir sengeliggende under rekonvalesens etter en operasjon eller sykdom, kan dette øke risikoen for å få blodpropp (dyp venetrombose, lungeemboli eller trombose i netthinnevenen). **Legen din vil muligens anbefale at behandlingen opphører i minst 3 uker på forhånd.** Behandling med FABLYN kan settes i gang igjen i samråd med legen din, så fort du er tilbake til normal mobilitet.
- Dersom du tar FABLYN, bør du spasere eller bevege bena og føttene med jevne mellomrom når du reiser over lengre avstander, fordi det å sitte lenge i samme stilling kan hindre tilstrekkelig blodsirkulasjon og kan øke din risiko for blodpropp.

Det er ikke sannsynlig at FABLYN skal forårsake blødning fra skjeden, så en eventuell blødning fra skjeden mens du tar FABLYN er uventet, og du bør få legen til å undersøke dette.

Følgende tilstander kan være grunnlag for at dette legemidlet ikke er egnet for deg. **Du skal snakke med legen din før du begynner å ta FABLYN:**

- hvis du har eller har hatt brystkreft.
- hvis du opplever en endring i brystene som du ikke kan forklare.
- hvis du har alvorlig leversykdom.
- hvis du har alvorlig nyresykdom.

Bruk av andre legemidler sammen med FABLYN

Rådfør deg meg lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dersom du tar østrogenstatning eller hormonerstatning er FABLYN muligens ikke egnet for deg.

Inntak av FABLYN sammen med mat og drikke

FABLYN kan tas med eller uten mat og drikke.

Graviditet og amming

FABLYN er kun beregnet til kvinner etter overgangsalderen og skal ikke brukes av kvinner som fortsatt har mulighet for å bli gravide.

Du skal ikke bruke FABLYN hvis du er gravid eller ammer, da legemiddelet kan utskilles i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser av påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

FABLYN har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i FABLYN

FABLYN inneholder laktose. Hvis du har fått vite av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkerarter, bør du snakke med legen din før du tar dette legemidlet.

3. HVORDAN DU BRUKER FABLYN

Bruk alltid FABLYN slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Den vanlige dosen er én tablett daglig.

Tablettene skal svelges hele. De kan tas med eller uten mat.

Hvis du ønsker det kan du ta tablett med vann eller annen drikke.

Legen din vil muligens anbefale deg å ta kosttilskudd med kalsium og vitamin D under behandling med FABLYN dersom ditt daglige inntak ikke er tilstrekkelig.

Dersom du tar for mye av FABLYN

Hvis du tar flere tabletter enn du skal, si fra til legen din eller på apoteket.

Dersom du har glemt å ta FABLYN

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett. Ta neste tablett som vanlig og fortsett som tidligere.

Dersom du avbryter behandling med FABLYN

Du skal snakke med legen din før du slutter å bruke FABLYN.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan FABLYN forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene som oppsto under kliniske studier var milde.

Disse bivirkningene kan oppstå med visse frekvenser, som definert nedenfor:

- Svært vanlige bivirkninger: forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere
- Vanlige: forekommer hos mellom 1 og 10 av 100 brukere
- Mindre vanlige: forekommer hos mellom 1 og 10 av 1000 brukere
- Sjeldne: forekommer hos mellom 1 og 10 av 10 000 brukere
- Svært sjeldne: forekommer hos færre enn 1 av 10 000 brukere
- Ikke kjent: Frekvens kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data

Svært vanlige bivirkninger:

- Muskelkramper

Vanlige bivirkninger:

- Hetetokter
- Forstoppelse
- Press i nedre mageregion
- Utfloed fra skjeden
- Økt svetting

Mindre vanlige bivirkninger :

- Urinveisinfeksjon, svie ved vannlating, akutt behov for å late vannet, urininkontinens
- Smerte eller trykk i mageregionen, rygg smerter, smerter i nakke, ledd eller bryst
- Tretthet, unormal eller større blødning enn normalt, vanligvis fra nesen
- Diabetes (typiske symptomer er uttalt tørste og hyppig vannlating)

- Brennende følelse, svimmelhet, nummenhet, svekket hukommelse, svekket eller delvis redusert bevegelighet i armer eller ben, hodepine, urolige ben (en uimotståelig trang til å bevege bena for å bli kvitt en ubehagelig eller rar følelse).
- Unormal eller uregelmessig hjerterytme, raskere hjerterytme
- Hevelse i hender, armer, føtter eller ben, smerter i armer eller ben
- Hoste, pustevansker, tett nese, rennende nese
- Munntørrhet, mye tarmluft, mavesmerter
- Tørre øyne, hårtap, hudutslett, nattesvette, kløe, varmfølelse, vektøkning
- Harde bryster, smerter i brystene, underlivsblødning, kløe i underlivet

Sjeldne bivirkninger:

- Infeksjon i øret, øyet, luftveiene eller huden, diaré, blod i avføringen
- Endret appetitt
- Unormale drømmer, humørsvingninger
- Svimmelhet, endret smakssans, kramper, migrene, svakhet i armer og ben, isjas (smerter i korsryggen, sete og/eller deler av ben og føtter, vanligvis på den ene siden av kroppen)
- Synsforstyrrelse, øyesmerter, kløe i øyne, hevelse på øyelokk, røde øyne, smerter i øret
- Sår på leppene, endret tarmaktivitet, svelgevansker, munnsår, halsbrann, munnsmerter og smerter i endetarmen
- Gulsott (hud og øyne gulner), endringer i blodprøver for leverfunksjon
- Hudtørrhet, uvanlig hårstruktur, endring i neglene, hudutslett, mørkere hud, endret fingerfasong, sår i huden
- Smertefull vannlating, blod i urinen
- Utflod fra bryst, kul i bryst, smerter i skjeden, åreknuter
- Nedsatt puls i føttene, blåmerker

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER FABLYN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke FABLYN etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret eller etiketten på flasken, og på kartongen etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden..

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av FABLYN

- Virkestoffet er lasofoksifen. Hver filmdrasjert tablett inneholder lasofoksifentartrat, tilsvarende 500 mikrogram lasofoksifen.
- Hjelpstoffer er vannfri laktose; mikrokrySTALLinsk cellulose; krysskarmellosenatrium; vannfri kolloidal silikon; magnesiumstearat; paraoransje (E110); hypromellose; laktosemonohydrat; titandioksid (E171) og triacetin.

Hvordan FABLYN ser ut og innholdet i pakningen

FABLYN tabletter er trekantede, ferskenfargede, filmdrasjerte tabletter merket med "Pfizer" på en side og "OPR 05" på den andre.

Tablettene er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 7, 28 eller 30 tabletter, og i tablettbokser som inneholder 90 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelse er Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Tyskland.

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/YYYY}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg