

Lääkevalmisteella erinäköä myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FABLYN 500 mikrog tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lasofoksifeenitartraattia, vastaten 500 mikrogrammaa lasofoksifeenia.

Apuaine: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 71,34 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Kolmiomainen, persikanvärinen, kalvopäällysteinen tabletti, johon on kaiverrettu toiselle puolelle 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'OPR 05'.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

FABLYN on tarkoitettu osteoporoosin hoitoon postmenopausaalisille naisille, joilla on suurentunut luunmurtumariski. Nikamamurtumien ja selkärangan ulkopuolisten murtumien (lonkkamurtumia lukuun ottamatta) ilmaantuvuuden on osoitettu vähenevän merkittävästi (ks. kohta 5.1).

Arvioitaessa sopiiko postmenopausaaliselle naiselle hoidoksi FABLYN vai jokin muu hoito (mukaan lukien estrogeenit), on otettava huomioon vaihdevuosisoireet, vaikutukset kohtu- ja rintakudoksiin sekä sydän- ja verisuonihaitat ja -hyödyt (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset (postmenopausaaliset naiset):

Suositusannos on yksi 500 mikrogramman tabletti kerran päivässä.

Tabletin voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa ruoan ja juoman nauttimisesta riippumatta.

Ruokavaliota tulee täydentää kalsium- ja/tai D-vitamiinilisällä, jos näiden päivittäinen saanti on riittämätöntä. Postmenopausaaliset naiset tarvitsevat kalsiumia keskimäärin 1 500 mg/vrk. D-vitamiinin suositeltava saanti on 400–800 IU/vrk.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret:

FABLYNILLA ei ole käyttöaihetta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska se on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille. Siksi turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä (ks. kohta 5.2).

### Ikäkkäät naiset (vähintään 65-vuotiaat):

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille naispotilaille (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Lasofoksifeenin turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on sellainen maksan vajaatoiminta, jossa maksan toimintakokeen tulos on > 1,5 kertaa normaalin vaihteluvälin yläraja; siksi varovaisuutta on noudatettava FABLYNIN käytössä tällaisille potilaille.

### Munuaisten vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Lasofoksifeenin turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta; siksi varovaisuutta on noudatettava FABLYNIN käytössä tällaisille potilaille.

FABLYN on tarkoitettu pitkäaikaiskäyttöön, koska osteoporoosi on krooninen sairaus (ks. kohta 5.1).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aktiivisessa vaiheessa olevat tai aiemmat laskimon tromboemboliset tapahtumat, mukaan lukien syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa ja silmän verkkokalvon laskimotukos.

Selvittämätön kohtuverenvuoto.

Raskaus ja imetys: FABLYN on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille. Sitä ei saa antaa hedelmällisessä iässä oleville, raskaana oleville eikä imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kliinisissä tutkimuksissa laskimon tromboembolisten tapahtumien (syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa) riski oli suurentunut FABLYNILLA hoidetussa naisryhmässä verrattuna lumelääkkeellä hoidettuun naisryhmään. Myös muita laskimon tromboembolisia tapahtumia voi ilmetä. FABLYNILLA on ilmoitettu lumelääkettä useammin myös vähemmän vakava tapahtuma, pinnallinen tromboflebiitti. Haitta-hyötysuhde on arvioitava, jos potilaalla on riski saada mistä tahansa syystä johtuva tromboembolinen tapahtuma (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Koska liikkumattomuus suurentaa laskimon tromboembolisten tapahtumien riskiä hoidosta riippumatta, FABLYN-hoito tulee keskeyttää vähintään 3 viikkoa ennen pitkäkestoista liikkumattomuutta ja sen ajaksi (esim. toipuminen leikkauksesta, pitkittynyt vuodelepo) ja hoito tulee aloittaa uudestaan vasta kun potilas on jälleen täysin liikuntakykyinen. FABLYN-hoitoa saavaa naista tulee myös kehottaa liikkumaan ajoittain pitkäkestoisen matkan aikana.

Jos potilaalla ilmenee selittämätöntä emätinverenvuotoa, on sen syy tutkittava. Kohdun limakalvon liikakasvun ja kohdun limakalvon syövän ilmaantuvuudet olivat samaa luokkaa FABLYNILLA ja lumelääkkeellä hoidetuissa ryhmissä (ks. kohta 5.1).

Lasofoksifeenin käyttöön on liittynyt hyvänlaatuisia kohdun limakalvovaikutuksia. Tällaisia joillakin potilailla ilmenneitä vaikutuksia olivat emätinverenvuodon ilmaantuvuuden lievä lisääntyminen sekä ultraäänitutkimuksessa näkyvä kohdun limakalvon kystamuutos ja histologisesti hyvänlaatuinen kystinen atrofia (kohdun limakalvon atrofian variantti). Tällaisten kystamuutosten vuoksi kohdun limakalvo on noin 1,5 mm keskimääräistä paksumpi. Näiden hyvänlaatuisten vaikutusten vuoksi PEARL-tutkimuksessa

tehtiin diagnostinen kohtuimenpide useammalle FABLYNILLA hoidetulle kuin lumelääkkeellä hoidetulle potilaalle (ks. kohta 5.1). Postmenopausaalisia naisia koskevien hoitosuosituksen mukaan tällaiset hyvinlaatuiset löydökset eivät kuitenkaan käytännön hoitotyössä edellytä lisäarviointia sellaisilla naisilla, joilla ei ole emätinverenvuotoa, koska diagnostisten kohtuimenpiteiden riskit ovat oireettomille naisille suurempia kuin mahdolliset hyödyt. Potilaan lasofoksifeenin käytöstä on kerrottava kohdun limakalvon histologiaa arvioivalle patologille, jotta tämä pystyy tekemään tarkan diagnoosin hyvinlaatuisesta kystisestä atrofiasta, silloin kun sitä potilaalla ilmenee.

FABLYNIN käyttöä systeemisen estrogeeni- tai hormonihoidon yhteydessä ei ole tutkittu; siksi FABLYNIN samanaikaista käyttöä systeemisten estrogeenien kanssa ei suositella.

FABLYNIA ei ole tutkittu naisilla, joilla on aiemmin ollut rintasyöpä. Saatavilla ei ole tietoja sen ja varhaisvaiheessa olevan tai pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa käytettävien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä. Siksi FABLYNIA tulee käyttää osteoporoosin hoitoon vasta kun rintasyövän hoito (mukaan lukien liittäishoito) on päättynyt.

Jos potilaalla ilmenee FABLYN-hoidon aikana jokin selittämätön muutos rintarauhasessa, on se tutkittava. FABLYN ei poista rintasyövän riskiä (ks. kohta 5.1).

FABLYN saattaa lisätä kuumien aaltojen ilmaantuvuutta eikä se vaikuta estrogeenipuutokseen liittyviä kuumia aaltoja vähentävästi. Joillakin oireettomilla potilailla saattaa ilmetä kuumia aaltoja hoitoa aloitettaessa.

Rajalliset kliiniset tiedot viittaavat siihen, että lasofoksifeenin käyttöön voi liittyä seerumin triglyseridipitoisuuden huomattava suureneminen, jos potilaalla on aiemmin ollut suun kautta otettavien estrogeenien aiheuttama hypertriglyseridemia ( $> 5,6$  mmol/l). Tällaisen potilaan seerumin triglyseridiarvoja on seurattava lasofoksifeenihoidon aikana.

Lasofoksifeeni sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, poistuu elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla ja todennäköisesti läpikäy enterohepaattisen kierron (ks. kohta 5.2). FABLYNIN turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joiden tulos maksan toimintakokeesta on  $> 1,5$  kertaa normaalin vaihteluvälin yläraja; siksi varovaisuutta on noudatettava FABLYNIN käytössä tällaisille potilaille.

FABLYNIN turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta; siksi varovaisuutta on noudatettava FABLYNIN käytössä tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

FABLYN sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Koska kolestyramiini (anioninvaihtajahartsit), flukonatsoli (CYP2C9:n estäjä), ketokonatsoli (CYP3A4/5:n estäjä) ja paroksetiini (CYP2D6:n estäjä) eivät vaikuta lasofoksifeenin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkityksellisesti, muut anioninvaihtajahartsit ja muut näiden CYP-isoentsyymien estäjät eivät todennäköisesti muuta FABLYNIN pitoisuuksia kliinisesti merkityksellisesti eikä annosta siten tarvitse muuttaa.

Lasofoksifeenin puhdistuma voi suurentua potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaishoitoa CYP3A4:ää ja UDP-glukuronosyylitransferaasia indusoivilla lääkeaineilla (esim. fenytoiini, karbamatsipiini, barbituraatit ja mäkikuisma). Tämän seurauksena lasofoksifeenin vakaan tilan pitoisuus voi pienentyä ja sen myötä teho heikentyä.

*Ketokonatsoli* - Vahva CYP3A4/5:n estäjä ketokonatsoli suurensi lasofoksifeenin pitoisuutta veressä 20 %, mitä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

*Paroksetiini* - Vahva CYP2D6:n estäjä paroksetiini suurensi lasofoksifeenin pitoisuutta veressä 35 %, mitä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

*Protonipumpun estäjät* – Saatavilla ei ole tietoja protonipumpun estäjien ja lasofoksifeenin samanaikaisen annon vaikutuksesta. Siksi varovaisuutta on noudatettava protonipumpun estäjien käytössä lasofoksifeenin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa lasofoksifeeni ei muuttanut deksametorfaanin (CYP2D6-substraatti) ja klooritsoksatsolin (CYP2E1-substraatti) metaboliaa eikä varfariinin (CYP2C9-substraatti), metyyliprednisolonin (CYP3A4-substraatti) ja digoksiinin (MDR1 P-glykoproteiinisubstraatti) farmakokinetiikkaa. Siksi FABLYN ei todennäköisesti muuta muiden sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat näiden CYP-isoentsyymien kautta tai siirtyvät MDR1:n P-glykoproteiinin välityksellä.

*Varfariini* - Lasofoksifeeni ei vaikuttanut R- ja S-varfariinin farmakokinetiikkaan. Keskimääräinen INR-arvo (AUC) oli 8 % pienempi ja INR-enimmäisarvo 16 % pienempi lasofoksifeeni-varfariiniyhdistelmän kerta-annon jälkeen kuin pelkän varfariinin annon jälkeen. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

FABLYN on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille. FABLYNIA ei saa antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.3). Tiedot lasofoksifeenin käytöstä raskaana oleville naisille ovat riittämättömiä. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

##### Imetys

FABLYN on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille. FABLYNIA ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, kulkeutuuko lasofoksifeeni äidinmaitoon. Eläintutkimuksissa on osoitettu, että lasofoksifeeni kulkeutuu maitoon.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

FABLYNILLA ei ole tunnettua vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

FABLYNIN turvallisuutta osteoporoosin hoidossa on arvioitu laajassa (8 556 potilasta), kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa kansainvälisessä kolmannen vaiheen luunmurtumatutkimuksessa (PEARL-tutkimus). Hoidon kesto postmenopausaalisille naisille oli 60 kuukautta; 2 852 oli satunnaistettu saamaan FABLYNIA ja 2 852 lumelääkettä.

Tässä tutkimuksessa 12,9 % FABLYNILLA hoidetuista naisista ja 12,3 % lumelääkkeellä hoidetuista naisista lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi.

*Laskimon tromboembooliset tapahtumat:* Vakavin FABLYNIIN liittynyt haittavaikutus oli laskimon tromboemboolinen tapahtuma (syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa tai verkkokalvon laskimotukos). Viisivuotisessa seurannassa laskimon tromboemboolisen tapahtuman sai FABLYNILLA hoidetuista naisista 37 (1,3 % tai 2,90/1 000 potilasvuotta) ja lumelääkkeellä hoidetuista naisista 18 (0,6 % tai 1,41/1 000 potilasvuotta) ja suhteellinen vaara (hazard ratio) oli 2,06 (CI 95 % 1,17; 3,61).

Muiden selektiivisten estrogeenireseptorien modulaattorien (SERM) tavoin myös lasofoksifeenilla hoidetuilla potilailla havaittiin verihäviöiden lievää pienenemistä (noin 4 %) PEARL-tutkimuksessa.

FABLYN-hoitoon liittyneitä yleisiä haittavaikutuksia olivat lihasspasmit, kuumat aallot ja eritevuoto emättimestä. Lihasspasmeja esiintyi noin yhdellä potilaalla yhdeksästä. Kuumia aaltoja esiintyi noin yhdellä potilaalla yhdestätoista. Niitä ilmoitettiin yleisimmin kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eritevuotoa emättimestä esiintyi noin yhdellä potilaalla 26:sta.

FABLYNIN turvallisuutta osteoporoosin hoidossa on arvioitu myös toisen vaiheen lumekontrolloidussa tutkimuksessa japanilais-, korealais- ja taiwanilaisnaisilla. Hoidon kesto postmenopausaalisille naisille oli 12 kuukautta; 124 sai FABLYNIA ja 125 lumelääkettä. Tässä tutkimuksessa 3,2 % FABLYNILLA hoidetuista naisista ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuista naisista keskeytti hoidon haittatapahtumien vuoksi.

Taulukoissa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän lasofoksifeenilla kuin lumelääkkeellä kahdessa kliinisessä osteoporoosin hoitotutkimuksessa.

Useimmat tutkimusten aikana ilmenneistä haittavaikutuksista olivat lieviä eivätkä yleensä edellyttäneet hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain [hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ) ja harvinaiset ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )]. Haittavaikutukset kussakin elinjärjestelmässä ja yleisyysluokassa on esitetty aakkosjärjestyksessä, ei vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1. Haittavaikutukset, joita ilmeni enemmän FABLYNILLA kuin lumelääkkeellä hoidetuilla naisilla osteoporoosin lumekontrolloiduissa kliinisissä hoitotutkimuksissa**

<b>Infektiot</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Emättimen infektio, emättimen kandidiaasi, virtsatieinfektio, vulvovaginiitti
<i>Harvinaiset:</i>	Divertikulitti, furunkkeli, infektiivinen artriitti, keuhkoputkitulehdus, kohdun märkäkertymä, kohdunkaulan tulehdus, märkärupi, pyelonefriitti, selluliitti, sieni-infektio, silmän herpes simplex, sisäkorvatulehdus, sukupuolielinten kandidiaasi
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Fibrooma, kohdun leiomyooma
<i>Harvinaiset:</i>	Hemangiooma, kohdun limakalvon neoplasma, krooninen lymfosyyttileukemia, leiomyooma, lisäkilpirauhasen hyvänlaatuinen kasvain, maksan pahanlaatuinen neoplasma, multippeli myelooma, naisen lisääntymiselinten neoplasma, neoplasma, pigmenttiluomi, rinnan fibrooma, rinnan hyvänlaatuinen neoplasma
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Anemia, makrosytoosi, trombositopenia
<i>Harvinaiset:</i>	Hypokromia, megaloblastianemia

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Harvinaiset:</i>	Kausiluonteinen allergia
<b>Umpieritys</b>	
<i>Harvinaiset:</i>	Lisäkilpirauhasen liikatoiminta
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Diabetes
<i>Harvinaiset:</i>	Hypertriglyseridemia, hypoalbuminemia, hypofosfatemia, ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun kiihtyminen, ruokahaluttomuus, tetania, tyyppin 2 diabetes
<b>Psykkiset häiriöt</b>	
<i>Harvinaiset:</i>	Mielialan aaltoiluhäiriö, poikkeavat unet
<b>Hermosto</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Aivoinfarkti, levottomat jalat, poltteleva tunne, päänsärky
<i>Harvinaiset:</i>	Alzheimer-tyyppinen dementia, asentoheikkous, ennako-oireinen migreeni, epilepsia, hermopinne, hydrokefalus, iskias, makuaistin häiriö, makuaistin vajavuus, migreeni, motoneuronisairaus, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, pareesi, presynkopee, verisuoniperäinen päänsärky
<b>Silmät</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Silmien kuivuminen
<i>Harvinaiset:</i>	Afakia, erikokoiset pupillit, kuiva silmä (keratoconjunctivitis sicca), makulan rappeuma, näköhäiriö, näöntarkkuuden heikkeneminen, silmäluomen turvotus, silmän kutina, silmän sidekalvon verekkyyks, silmän sidekalvon verenvuoto, silmän verekkyyks, silmän verenvuoto, suoni- ja verkkokalvon sairaus, verkkokalvon irtoaminen, verkkokalvon verisuonen häiriö, verkkokalvosairaus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Harvinaiset:</i>	Asentoheikkous, epämiellyttävä tunne korvassa, sisäkorvan häiriö
<b>Sydän</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Sydämentykytys, takykardia
<i>Harvinaiset:</i>	Hiippäläpän vuoto, kardiomegalia, keuhkosydänsairaus, sinus pysähdys, supraventrikulaariset lisälyönnit, sydämen vajaatoiminta
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Yleiset</i>	Kuumat aallot
<i>Melko harvinaiset:</i>	Kasvojen punoitus ja kuumoitus, laskimotulehdus, pinnallinen tromboflebiitti, suonikohju, syvä laskimotukos, tromboflebiitti
<i>Harvinaiset:</i>	Aortan aneurysma, embolia, hiussuonen häiriö, katkokävely, laskimotukos, lymfostaasi, mustelma, okklusiivinen valtimosairaus, raajan laskimotukos, tromboosi, verenvuoto, verisuonen ahtauma
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Allerginen nuha, keuhkoveritulppa, yskä
<i>Harvinaiset:</i>	Keuhkojen granulooma, krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, vasomotorinen nuha
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Yleiset:</i>	Ummetus
<i>Melko harvinaiset:</i>	Alavatsakipu, ilmavaivat, mahatulehdus, suun kuivuminen, vatsakipu, ylävatsakipu, ärtyvän suolen oireyhtymä

<i>Harvinaiset:</i>	Epämiellyttävä mahatuntemus, haavainen koliitti, huulisierittymä, huulitulehdus, mahalaukun polyypit, nielemishäiriö, nivustyrä, peräaukon fissuura, peräaukon spasmi, peräsuolen haavauma, peräsuolen polyypit, pohjukaissuolihaava, pohjukaissuolitulehdus, ruokatorvitulehdus, suukipu, suun haavautuminen, vatsan aristus
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Rasvamaksa, sappikivitauti
<i>Harvinaiset:</i>	Keltaisuus, kolekystiitti, maksahäiriö, maksatulehdus, sapenjohtimen kivitauti
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
<i>Yleiset:</i>	Liikahikoilu
<i>Melko harvinaiset:</i>	Hiustenlähtö, ihon punoitus, kutina, yöhikoilu
<i>Harvinaiset:</i>	Angioedeema, hiusten epänormaali rakenne, ihon hyperpigmentaatio, ihon kuivuminen, ihon turvotus, ihovaurio, ihoärsytys, kutiseva ihottuma, kynsien katkeaminen, kynsihäiriö, makulopapulaarinen ihottuma, nokkosihottuma, ruusufinni, valonherkkyysoireyhtymä, yleistynyt kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Hyvin yleiset:</i>	Lihasspasmit
<i>Melko harvinaiset:</i>	Niskakipu, raajakipu, selkäkipu
<i>Harvinaiset:</i>	Daktyliitti, eksostoosi, epämiellyttävä tunne tuki- ja liikuntaelimestössä, hemartroosi, häntäluukipu, kiertäjälukosten oireyhtymä, leukakipu, lihaksen kontraktuura, lihasten nykiminen, limapussitulehdus, nivelreuma, nivelsairaus, nivelten jäykkyys, periartriitti, raajan kontraktuura, sormien ja varpaiden kärkiosien paksuntuminen, tenosynoviitti, Tietzen oireyhtymä
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	Nokturia, pollakisuria, virtsaamisepäily, virtsanpidätyskyvyttömyys, virtsaputken häiriö
<i>Harvinaiset:</i>	Hyperkalsiuria, hypertoninen virtsarakko, nefroskleroosi, verenvuoto virtsaputkessa, virtsarakon kivet, virtsarakon polyypit, virtsateiden häiriö
<b>Lisääntymiselimet ja rinnat</b>	
<i>Yleiset:</i>	Emättimen häiriö, eritevuoto emättimestä, kohdun limakalvon hypertrofia* (sonohysterografiassa todettava kohdun limakalvon paksuntuminen), kohdun limakalvon häiriö, kohdun polyypit, kystoseealit
<i>Melko harvinaiset:</i>	Emättimen prolapsi, eritevuoto sukupuolielimistä, hydrometra, kipu rintarauhasessa, kohdun ja kohdunkaulan eroosio, kohdunkaulan dysplasia, kohdunkaulan häiriö, kohdunkaulan polyypit, kohdun limakalvon liikakasvu** (tutkijan ilmoituksen mukaan), kohdun prolapsi, kolposeealit, metrorragia, postmenopausaalinen verenvuoto, rektoseealit, rinnan häiriö naisella, rinnan kovettuma, verenvuoto emättimestä, verenvuoto sukupuolielimistä, vulvovaginaalinen kutina
<i>Harvinaiset:</i>	Adenomyoosi, emätinkipu, emätintulehdus, emättimen eroosio, emättimen seinämän verentungos, eritevuoto rinnasta, klitoriksen suureneminen, kohdun ja kohdunkaulan levyepiteelimetaplasia, kyhmy kohdussa, kyhmyt kohdun sivuelimissä, kysta kohdun sivuelimissä, kysta munanjohtimessa, nännikipu, nännin häiriö, rintarauhasen paisuminen, rintarauhasen sidekudostuminen, sukupuolielinten kutina, ulkosynnytinten häiriö, ulkosynnytinten laskimolajentumat, verenvuoto kohdusta, välilihan laseraatio
<b>Syynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt</b>	
<i>Harvinaiset:</i>	Laskimon epämuodostuma
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	



<i>Yleiset:</i>	Odottamaton hoitovaste
<i>Melko harvinaiset:</i>	Kuumoittava olo, rintakipu, väsymys, ääreisturvotus
<i>Harvinaiset:</i>	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, humaltuneisuuden tunne, kuume, kyhmy, polyypä, tulehdus, turvotus
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Yleiset:</i>	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasi
<i>Melko harvinaiset:</i>	Kohdunkaulan sivelynäytteen epänormaali tulos, painonnousu, suurentuneet transaminaasit suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut verensokeri
<i>Harvinaiset:</i>	Epänormaali T-aalto EKG:ssä, epänormaali veren kreatiniini, heikentynyt pulssi alaraajassa, luuntiheyden väheneminen, munasarjojen ultraäänitutkimuksen epänormaalit tulokset, pienentynyt HDL, pienentynyt veren albumiini, pienentynyt verihutalemäärä, positiivinen hepatiitti B -pinta-antigeeni, rintakehän röntgentutkimuksen epänormaalit tulokset, rintojen ultraäänitutkimuksen epänormaalit tulokset, suurentunut gammaglutamyyliansferaasi, suurentunut LDL, suurentunut 5'-nukleotidaasi, suurentuneet veren triglyseridit, verta virtsassa
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
<i>Harvinaiset:</i>	Hampaan halkeama, luuston vaurio, naarmu, pehmytkudosvaurio, raajan vaurio, rintarangan nikamamurtuma, selkärangan murtuma, sukupuolielinten vaurio

\* Kohdun limakalvon hypertrofia on MedDRA-termi ultraäänitutkimuksessa todetuille kohdun limakalvon paksuuslöydöksille.

\*\* Kohdun limakalvon liikakasvuun liittyvät tapahtumat perustuivat lähinnä tutkijoiden ilmoituksiin eivätkä histopatologisiin löydöksiin eivätkä vaatineet histologista vahvistusta.

#### 4.9 Yliannostus

FABLYNILLA ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

Lasofoksifeenia on annettu postmenopausaalisille naisille jopa 100 mg:n kerta-annoksina (200 kertaa suurempi kuin suositeltu annos) ja jopa 10 mg/vrk:n toistuvina annoksina (20 kertaa suurempi kuin suositeltu annos) enintään yhden vuoden ajan, ilman että annokseen on liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

FABLYNILLE ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksen sattuessa potilaalle on aloitettava merkkien ja oireiden perusteella yleinen peruselintoimintoja ylläpitävä hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiivinen estrogeenireseptorin muuntelija (SERM), ATC-koodi: {not yet assigned}

Estrogeenitasojen aleneminen menopaussin tai ooforektomian jälkeen kiihdyttää luun häviämistä luun aineenvaihdunnan lisääntymisen vuoksi, jolloin luun resorptio on suurempaa kuin luunmuodostus. Lisääntynyt luun aineenvaihdunta kiihdyttää luun häviämistä, koska kompensatorisesti lisääntynyt luunmuodostus ei riitä tasoittamaan lisääntynyttä luun resorptiota. Joillakin naisilla nämä muutokset johtavat viime kädessä luumassan vähenemiseen, osteoporoosiin ja luunmurtumien (erityisesti selkäranka-

, lonkka- ja rannemurtuman) riskin suurenemiseen. Postmenopausaalisten naisten yleisin osteoporoottinen luunmurtuma on selkärangan nikamamurtuma.

Lasofoksifeeni on selektiivinen estrogeenireseptorin muuntelija (SERM), jonka biologiset vaikutukset välittyvät pitkälti estrogeenireseptoreihin sitoutumisen kautta. Estrogeenireseptoreihin sitoutunut lasofoksifeeni toisaalta aktivoi, toisaalta salpaa joitakin estrogeenireittejä. Lasofoksifeenilla on kudosisoluspesifisiä vaikutuksia estrogeeniin reagoivissa kudoksissa.

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen mukaan FABLYNILLA on estrogeenityyppinen agonistivaikutus luustoon ja antagonistisia vaikutuksia rintoihin. FABLYNIN luuvaikutukset ilmenevät luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden vähenemisenä seerumissa ja virtsassa, luun mineraalitiheyden lisääntymisenä ja luunmurtumien ilmaantuvuuden vähenemisenä.

### Vaikutukset luuhun:

#### *Luun aineenvaihdunta*

Osteoporoosin hoitotutkimuksissa FABLYN vähensi luun resorptiota ja luunmuodostusta yhdenmukaisesti ja tilastollisesti merkitsevästi. Tämä näkyi luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden (esim. C-telopeptidi ja luunmuodostuksen merkkiaineet: osteokalsiini, prokollageeni tyyppi I aminoterminaalinen propeptidi ja luuspesifinen alkalinen fosfataasi) muutoksina seerumissa ja virtsassa. Luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden väheneminen tuli esiin kolmanteen hoitokuukauteen mennessä ja säilyi koko 36 kuukauden seurantajakson ajan PEARL-tutkimuksen alatutkimuksessa.

#### *Viiden vuoden laaja kansainvälinen luunmurtumatutkimus (PEARL)*

PEARL-tutkimuksessa tutkittiin FABLYNIN vaikutuksia luunmurtumien ilmaantuvuuteen (taulukko 2) viiden vuoden ajan ja luun mineraalitiheyttä ja luun biologisia merkkiaineita 3 vuoden ajan postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli osteoporoosi. Tutkimusjoukko koostui 8 556 postmenopausaalisesta naisesta, joiden osteoporoosi tarkoitti määritelmällisesti pientä luun mineraalitiheyttä (luun mineraalitiheys selkänikamassa tai lonkassa vähintään 2,5 SD pienempi kuin terveiden nuorten naisten keskimääräinen arvo). Tähän tutkimukseen mukaan otettujen naisten mediaanikä oli 67 vuotta (vaihteluväli 59–80 v), ja menopausista kulunut mediaaniaika oli 20 vuotta. Kaikki tutkimukseen osallistuneet naiset saivat kalsiumia (1 000 mg/vrk) ja D-vitamiinia (400–800 IU/vrk).

### **Taulukko 2: Luunmurtumien ilmaantuvuus postmenopausaalisilla naisilla viiden vuoden aikana**

	FABLYN	Lume	Suhteellisen riskin pienemä (95 % CI) vs lume
Uudet radiologiset nikamamurtumat Potilaita, joilla uusi murtuma (%)	n=2 748 5,6 %	n=2 744 9,3 %	41 % <sup>a</sup> (28 %, 52 %)
Uudet radiologiset nikamamurtumat potilailla, joilla lähtötilanteessa ≥ 1 murtuma Potilaita, joilla uusi murtuma (%)	n=778 8,7 %	n=774 14,2 %	42 % <sup>b</sup> (21 %, 57 %)
Uudet radiologiset nikamamurtumat potilailla, joilla lähtötilanteessa ei yhtään olemassa olevaa murtumaa Potilaita, joilla uusi murtuma (%)	n=1 970 4,4 %	n=1 970 7,4 %	41 % <sup>c</sup> (23 %, 55 %)
Selkärangan ulkopuoliset murtumat Potilaita, joilla selkärangan ulkopuolinen murtuma (%)	n=2 852 8,1 %	n=2 852 10,4 %	24 % <sup>d</sup> (9 %, 36 %)
Kaikki kliiniset murtumat Potilaita, joilla kliininen murtuma (%)	n=2 852 9,3 %	n=2 852 12,1 %	25 % <sup>c</sup> (12 %, 36 %)

Lyhenteet: n = potilaiden lukumäärä; CI = Confidence Intervals, luottamusväli<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

#### *-Radiologiset nikamamurtumat*

Uusien radiologisten nikamamurtumien ilmaantuvuus (poissulkien aiempien luunmurtumien paheneminen) oli FABLYN-ryhmässä merkittävästi vähäisempää (5,6 %) kuin lumelääkeryhmässä (9,3 %) (suhteellisen riskin pienenemä 41 %, p < 0,0001). Tämä riskin pienenemä todettiin ensimmäisen vuoden aikana, ja se säilyi viiden vuoden ajan.

Uusien radiologisten nikamamurtumien ilmaantuvuus naisilla, joilla oli lähtötilanteessa nikamamurtuma, oli FABLYN-ryhmässä merkittävästi vähäisempää (8,7 %) kuin lumelääkeryhmässä (14,2 %) (suhteellisen riskin pienenemä 42 %, p = 0,0004). Uusien radiologisten nikamamurtumien ilmaantuvuus naisilla, joilla ei ollut lähtötilanteessa prevalenttia nikamamurtumaa, oli FABLYN-ryhmässä (4,4 %) merkittävästi vähäisempää kuin lumelääkeryhmässä (7,4 %) (suhteellisen riskin pienenemä 41 %, p = 0,0002).

Lumelääkeryhmään verrattuna FABLYN-hoitoryhmässä todettiin useita radiologisia nikamamurtumia merkittävästi pienemmällä määrällä naisia (p < 0,0001) koko viiden vuoden annostelun aikana.

Lumelääkeryhmään (5,2 %) verrattuna FABLYN-hoitoryhmässä (3,3 %) todettiin keskivaikeita tai vaikeita nikamamurtumia (Genantin asteikolla arvioituna) merkittävästi (p = 0,0006) pienemmällä määrällä naisia.

#### *-Selkärangan ulkopuoliset luunmurtumat*

Selkärangan ulkopuolisten luunmurtumien ilmaantuvuus oli FABLYN-ryhmässä merkittävästi vähäisempää (8,1 %) kuin lumelääkeryhmässä (10,4 %) (suhteellisen riskin pienenemä 24 %, p = 0,0020). Tämä vähenemä todettiin koko ensimmäisen vuoden ajan, ja se säilyi viiden vuoden ajan. Selkärangan ulkopuolisten luunmurtumien ilmaantuvuuden väheneminen todettiin myös postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli vaikea-asteinen osteoporoosi (määritelmä: lannerangan luun mineraalitiheys, T-score, lähtötilanteessa  $\leq -2,5$  + samanaikainen murtuma tai luun mineraalitiheyden T-score  $\leq -3$ ) (p = 0,0183).

#### *-Kaikki kliiniset luunmurtumat*

Kaikkien kliinisten luunmurtumien ilmaantuvuus oli FABLYN-ryhmässä merkittävästi vähäisempää (9,3 %) kuin lumelääkeryhmässä (12,1 %) (suhteellisen riskin pienenemä 25 %, p = 0,0004). Tämä riskin pienenemä todettiin ensimmäisen vuoden aikana, ja se säilyi viiden vuoden ajan.

#### *-Luun mineraalitiheys*

PEARL-tutkimuksen kolme vuotta kestäneen alatutkimuksen (n = 760) lopussa FABLYNIN todettiin lisänneen (lumelääkkeeseen verrattuna) luun mineraalitiheyttä merkittävästi lannerangassa (3,3 %), reisiluun kaulassa ja yläosassa (total hip) (3,0 %), reisiluun kaulassa (3,3 %), reisiluun isossa trokanterissa (3,6 %), trokanterien välisellä alueella (2,6 %), Wardin kolmiossa (5,9 %) ja kyynärvarressa (1,8 %). Samoin kolmen vuoden jälkeen todettiin, että FABLYN oli lisännyt lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi koko kehon mineraalisisältöä. Luun mineraalitiheyden todettiin lisääntyneen lannerangassa ja reisiluun kaulassa ja yläosassa (total hip) merkittävästi jo kolmen kuukauden kuluttua.

Eräissä analyysissä tarkasteltiin tutkimushenkilöitä, jotka oli ohjattu lääkäriinsä vastaanotolle, jotta voitaisiin harkita hoitoa vaihtoehdoisella osteoporoosilääkkeellä, jos potilaalla oli havaittu yksi seuraavista: a) luun mineraalitiheys lannerangassa pienentynyt  $\geq 7$  % tai luun mineraalitiheys reisiluun kaulassa pienentynyt  $\geq 10$  % 12 kuukauden kuluttua; b) luun mineraalitiheys lannerangassa pienentynyt

$\geq 11$  % tai luun mineraalitiheys reisiluun kaulassa pienentynyt  $\geq 14$  % 24 kuukauden kuluttua; c) tutkimuksen aikana todettu  $\geq 2$  radiologista nikamamurtumaa 24. kuukauteen mennessä. Tällaisia läheteitä lääkäriin oli merkittävästi vähemmän FABLYN-ryhmässä (0,9 %) kuin lumelääkeryhmässä (3,3 %).

#### *Yhden vuoden tutkimus aasialaisilla tutkimushenkilöillä*

FABLYNIN vaikutuksia luun mineraalitiheyteen osteoporoosia sairastaneilla postmenopausaalisilla japanilais-, korealais- ja taiwanilaisnaisilla on tutkittu myös yhden vuoden satunnaistetussa, lumekontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa osteoporoosin hoitotutkimuksessa. Tutkimusjoukkoon kuului 497 naista, joilla oli osteoporoosi (määritelmä: pieni luun mineraalitiheys selkänikamissa, T-score  $\leq 2,5$ ). Tähän tutkimukseen osallistuneiden naisten mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 44–79 v), ja menopausista kulunut mediaaniaika oli 13 vuotta. Kaikille tutkimukseen osallistuneille naisille annettiin kalsiumia (600–1 200 mg/vrk) ja D-vitamiinia (400–800 IU/vrk).

Tässä tutkimuksessa FABLYN lisäsi luun mineraalitiheyttä selkärangassa ja lonkassa (reisiluun kaula ja koko yläosa (total hip) ja kaikki lonkan osat) merkittävästi 2–4 %. Se myös vähensi luun aineenvaihdunnan merkkiaineita.

#### *Luun histomorfometria*

Kaksi vuotta kestäneen lasofoksifeenin annon aikana muodostunut luu oli laadultaan normaalia. Luun laatua arvioitiin luunäytteistä, jotka otettiin luun mineraalitiheyttä selvittäneisiin tutkimuksiin osallistuneilta 71 postmenopausaaliselta naiselta kahden vuoden hoidon jälkeen. Näyttöä lasofoksifeenihoidon yhteydestä osteomalasiaan, luuytimen fibroosiin, solutoksisuuteen, järjestäytymättömään luukudokseen (woven bone) tai muihin luun laatuun vaikuttaviin poikkeavuuksiin, ei saatu.

#### Vaikutukset kohdun limakalvoon:

PEARL-tutkimuksen viisivuotisessa altistuksessa saatiin seuraavia tuloksia FABLYNIN vaikutuksista kohdun limakalvoon.

Kohdun limakalvon karsinoman ja kohdun limakalvon liikakasvun ilmaantuvuudet eivät eronneet FABLYNILLA ja lumelääkkeellä hoidetuilla naisilla.

Lasofoksifeenin käyttöön voi liittyä hyvänlaatuisia vaikutuksia kohdun limakalvoon: ultraäänitutkimuksessa näkyvä kohdun limakalvon kystinen muutos ja histologisesti hyvänlaatuinen kystinen atrofia (atrofisen kohdun limakalvon variantti), mitkä lisäävät kohdun limakalvon keskimääräistä paksuutta noin 1,5 mm. Postmenopausaalisia naisia koskevien hoitosuosituksen mukaan tällaiset hyvänlaatuiset löydökset eivät käytännön hoitotyössä edellytä lisäarviointia naisilla, joilla ei ole emätinverenvuotoa (ks. kohta 4.4).

Kohdun limakalvon kystisen muutoksen ilmaantuvuutta ja kohdun limakalvon paksuutta analysoitiin tutkimusjoukon alaryhmässä (298 potilasta) vaginaalisella ultraäänitutkimuksella, joka tehtiin kerran vuodessa kolmen vuoden ajan. Kystisen muutoksen ilmaantuvuus kolmen vuoden aikana oli 1,9 % lumelääkkeellä hoidetuilla naisilla ja 20,4 % FABLYNILLA hoidetuilla naisilla. Kaikki histologiset löydökset olivat hyvänlaatuisia. Kolmen vuoden aikana kohdun limakalvo oheni lähtötilanteesta keskimäärin 0,7 mm lumelääkkeellä hoidetuilla naisilla, kun taas FABLYNILLA hoidetuilla naisilla kohdun limakalvo paksuni keskimäärin 1,4 mm. Kohdun limakalvon paksuneminen todettiin 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, minkä jälkeen paksuus ei enää tästä lisääntynyt merkittävästi kolmen vuoden aikana. Joissakin tapauksissa näiden löydösten todettiin häviävän itsestään hoidon aikana.

Kaikista niistä naisista, joilla oli kohtu tallella lähtötilanteessa, ilmoitettiin histologisesti hyvänlaatuisia kohdun limakalvon polyyppeja FABLYN-ryhmässä 34 naisella 2 302:sta (1,5 %) ja lumelääkeryhmässä 18 naisella 2 309:stä (0,8 %). Tutkimusjoukon alaryhmässä (1 080 potilasta), jossa tutkittiin 3 vuoden kuluttua kohdun limakalvon histologiaa vaginaalisella ultraäänitutkimuksella, ilmoitettiin histologisesti hyvänlaatuisia kohdun limakalvon polyyppeja FABLYN-ryhmässä 20 naisella 366:sta (5,5 %) ja lumelääkeryhmässä 12 naisella 360:sta (3,3 %).

Emätinverenvuodon kokonaisilmaantuvuus oli pieni ( $\leq 2,6$  % kaikissa hoitoryhmissä). Emätinverenvuotoa ilmoitettiin 74:llä (2,6 %) FABLYNILLA hoidetulla potilaalla ja 37:lla (1,3 %) lumelääkkeellä hoidetulla naisella. Emätinverenvuodon vuoksi hoidon keskeyttäneitä tutkimushenkilöitä oli vähän [FABLYN: 4 (0,1 %), lumelääke: 0].

Kohdunpoistojen lukumäärä oli samaa luokkaa FABLYN-ryhmässä (27/2 302 potilasta, 1,2 %) ja lumelääkeryhmässä (24/2 309, 1,0 %). FABLYNIN vaikutusta diagnostisten kohdun toimenpiteiden määrään (eli kohduntähystykseen; keittosuolainfuusion avulla tehtävään sonohysterografiaan; kohdun limakalvon biopsiaan; polypektomiaan tai kohdunkaulan laajennukseen ja kohdun kaavintaan) arvioitiin tekemällä analyysi naisista, joille ei ollut suunniteltu vaginaalista ultraäänitutkimusta (4 055 potilasta). Diagnostisia toimenpiteitä tehtiin enemmän FABLYN-hoitoryhmässä (7,0 %) kuin lumelääkeryhmässä (2,7 %). Diagnostisia kohdun toimenpiteitä tehtiin enemmän FABLYNILLA hoidetuille potilaille kuin lumelääkkeellä hoidetuille potilaille emätinverenvuodon (vaatimus tutkimussuunnitelmassa) ja oireettomien kohdun limakalvolöydösten (esim. kohdun polyyppejä, kohdun limakalvon paksuus) vuoksi.

#### Vaikutukset rintoihin:

Viisivuotisessa PEARL-tutkimuksessa (8 556 potilasta) FABLYN-hoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna invasiivisen rintasyövän riskiä 85 % (lumelääke: 20 (0,7 %, FABLYN: 3 (0,1 %)); HR 0,15 (CI 0,04, 0,50)), rintasyövän riskiä 79 % (lumelääke: 24 (0,9 %), FABLYN: 5 (0,2 %)); HR 0,21 (CI 0,08, 0,55)), invasiivisen estrogeenireseptoripositiivisen rintasyövän riskiä 83 % (lumelääke: 18 (0,7 %), FABLYN: 3 (0,1 %)); HR 0,17 (CI 0,05, 0,57)) ja estrogeenireseptoripositiivisen rintasyövän riskiä 81 % (lumelääke: 21 (0,8 %), FABLYN 4 (0,1 %)); HR 0,19 (CI 0,07, 0,56)). FABLYNILLA ei ollut vaikutusta estrogeenireseptorinegatiivisten rintasyöpien eikä invasiivisten estrogeenireseptorinegatiivisten rintasyöpien riskiin. Nämä havainnot tukevat johtopäätöstä, että lasofoksifeenilla ei itsessään ole estrogeeniagonistivaikutusta rintarauhaskudokseen.

#### Vaikutukset rasva-aineenvaihduntaan ja sydän- ja verisuonitautiriskiin:

FABLYNIN vaikutusta lipidiarvoihin on arvioitu PEARL-tutkimuksen kolmivuotisessa alatutkimuksessa, johon otettiin mukaan 1 014 postmenopausaalista naista. Suhteessa lumelääkkeeseen FABLYN vähensi merkittävästi kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia, LDL-kolesteroliin liittyvää apolipoproteiini B-100:aa ja erittäin herkkää C-reaktiivista proteiinia (mediaanimuutokset aineittain -10,4 %; -15,8 %, -11,8 %, -12,5 %). Lumelääkkeeseen verrattuna merkittäviä muutoksia ei todettu HDL-kolesterolin eikä VLDL-kolesterolin suhteen. HDL-kolesteroliin liittyvän apolipoproteiini A-1:n ja seerumin triglyseridien todettiin suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi (mediaanimuutokset aineittain vs lumelääke 6,1 % ja 4,9 %).

Viiden vuoden kuluttua koko tutkimusjoukossa (n = 8 556) vakavien sepelvaltimotapahtumien (mukaan lukien sepelvaltimoperäinen kuolema, ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti, uusi iskeeminen sydänsairaus, sairaalahoito epästabiliin angina pectoriksen vuoksi ja revaskularisaatiotoimenpiteet) ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää. FABLYNILLA hoidetuilla potilailla oli 0,51 tapahtumaa/100 potilasvuotta ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla oli 0,75 tapahtumaa/100 potilasvuotta (HR 0,68; 95 % CI 0,50, 0,93, p = 0,016). Samassa tutkimuksessa viiden vuoden kuluttua aivoinfarktin (mukaan lukien hemorragisen,

iskeemisen, embolisen aivoinfarktin, tyypiltään määrittämättömän aivoinfarktin ja ohimenevien iskeemisten kohtausten) riski ei ollut suurentunut FABLYNILLA hoidetuilla potilailla. Lumelääkeryhmässä oli 0,48 tapahtumaa/100 potilasvuotta ja ja FABLYN-ryhmässä oli 0,36 tapahtumaa/100 potilasvuotta (HR = 0,75; 95 % CI 0,51, 1,10, p = 0,140).

#### Ulkosynnytinten ja emättimen atrofian hoito:

FABLYNIN tehoa ulkosynnytinten ja emättimen atrofian hoidossa on tutkittu kahdessa 12 viikon kolmannen vaiheen tutkimuksessa, joihin osallistuneilla postmenopausaalisilla naisilla (n = 889) oli osteoporoosistatuksesta riippumatta keskivaikeita tai vaikeita merkkejä ja oireita ulkosynnytinten ja emättimen atrofiasta. FABLYN vähensi molemmissa tutkimuksissa ulkosynnytinten ja emättimen atrofian lähtötilanteessa hankalimpien oireiden vaikeusastetta, emättimen happamuusastetta ja emättimen parabasaalisolujen prosentiosuuksia kypsyysindeksistä sekä suurensi emättimen pintasolujen prosentiosuuksia kypsyysindeksistä. PEARL-tutkimuksessa saatiin samankaltaisia tuloksia emättimen happamuusasteen ja kypsyysindeksin suhteen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Lasofoksifeenin farmakokinetiikkaa on arvioitu 758 tutkimushenkilöllä tavanomaisissa kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana farmakokineettiset tulokset yli 2 000 postmenopausaalisesta naisesta, myös selektiivisiin kliinisiin osteoporoositutkimuksiin osallistuneista potilaista.

#### Imeytyminen:

Lasofoksifeeni imeytyy maha-suolikanavasta hitaasti, ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 6 tunnin kuluttua annostelusta. Runsasrasvaisen aterian nauttiminen ei muuta suun kautta otetun lasofoksifeenin biologista hyötyosuutta. FABLYNIN voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa ruoan tai juoman nauttimisesta riippumatta.

#### Jakautuminen:

Lasofoksifeenin näennäinen jakautumistilavuus (V/F) on postmenopausaalisilla naisilla noin 1 350 litraa.

Lasofoksifeeni sitoutuu suuressa määrin ihmisen plasman proteiineihin (> 99 %). Lasofoksifeeni sitoutuu sekä albumiiniin että alfa-1-hapan glykoproteiiniin. Se ei kuitenkaan vaikuta varfariiniin eikä propranololin sitoutumiseen.

#### Metabolia:

Lasofoksifeenin biotransformaatiota ja eliminaatiota ihmisellä on selvitetty antamalla suun kautta <sup>14</sup>C-merkittyä lasofoksifeenia. Lasofoksifeeni metaboloituu ihmisellä suuressa määrin. Lasofoksifeenilla on tunnistettu viisi metaboliareittiä: suora glukuronidaatio; suora sulfaatio; hydroksylaatio fenyylitetraliiniolosassa (ja sitä seuraava katekoliinivälituotteiden konjugatiivinen metabolia metylaation ja glukuronidaation kautta); pyrrolidiinirenkään oksidaatio; ja fenyylhydroksylaatio. Lasofoksifeenilla on todettu plasmassa kolme metaboliittia: suora glukuronidikonjugaatti, hydroksyloituneen metaboliitin glukuronidi ja metyloitunut katekoli.

Lasofoksifeenin verenkierrassa olevien päämetaboliittien sitoutumisaffiniteetti estrogeenireseptori alfaan (ER-alfa) oli vähintään 31 kertaa vähäisempi ja estrogeenireseptori beetaan (ER-beeta) 18 kertaa vähäisempi kuin lasofoksifeenilla. Tämä osoittaa, ettei näillä metaboliiteilla todennäköisesti ole osuutta lasofoksifeenin farmakologisessa aktiivisuudessa. Lasofoksifeeni eliminoituu yleisestä verenkierrasta ensisijaisesti kahden mekanismin avulla: oksidoitumalla useiden sytokromi P450-entsyymien (mm.

CYP2D6:n ja CYP3A4/5:n välityksellä ja konjugoitumalla. Postmenopausaalisille naisille suun kautta annetun lasofoksifeenin näennäinen puhdistuma on noin 6,6 l/h.

#### Eliminaatio:

Lasofoksifeenin puoliintumisaika on noin 6 päivää. Lasofoksifeeni ja sen metaboliitit erittyvät ensisijaisesti ulosteeseen, ja virtsaan erittyy vain vähän vaikuttavaan aineeseen liittyvää ainesta. Kun ihmiselle on annettu <sup>14</sup>C-merkittyä lasofoksifeenia suun kautta liuoksessa, noin 72 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi 24. päivään mennessä (noin 66 % ulosteessa ja 6 % virtsassa). Alle 2 % annetusta annoksesta mitattiin virtsasta muuttumattomana lasofoksifeeninä.

#### Lineaarisuus/epälineaarisuus:

Lasofoksifeenin farmakokinetiikka on lineaarinen laajalla annosvälillä kerta-annoksen (enintään 100 mg) ja toistuvan annon (enintään 20 mg kerran vuorokaudessa) jälkeen. Lasofoksifeenin vakaa tilan farmakokinetiikka on yhdenmukainen kerta-annoksen farmakokinetiikkaan perustuvien odotusten kanssa.

Lasofoksifeenin puoliintumisaika on vakaassa tilassa postmenopausaalisilla naisilla noin 6 päivää, minkä ansiosta pitoisuusvaihtelu 24 tunnin antovälillä on vähäistä.

#### Lapset:

Lasofoksifeenin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu lapsipotilailla.

#### Iäkkäät:

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten mukaan lasofoksifeenin farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja 40–80-vuotiailla. FABLYNIN annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### Rotu:

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä ei todettu selkeitä eroja lasofoksifeenin farmakokinetiikassa eri roturyhmissä. Analyysissä oli mukana 2 049 postmenopausaalista naista, joista 85,5 % oli valkoihoisia, 8,6 % latinalaisamerikkalaisia, 3,4 % aasialaisia ja 1,9 % afroamerikkalaisia. Tulokset ensimmäisen vaiheen tutkimuksista japanilaisilla ja valkoihoisilla naisilla olivat yhdenmukaisia populaatiofarmakokineettisen analyysin kanssa eivätkä osoittaneet selkeitä eroja lasofoksifeenin farmakokinetiikassa näiden kahden joukon välillä.

#### Sukupuoli:

Koska FABLYN on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille, sukupuolen vaikutusta lasofoksifeenin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

#### Heikentynyt maksan toiminta:

Yhdessä tutkimuksessa lasofoksifeenia annettiin 0,25 mg:n kerta-annoksena sekä terveille tutkimushenkilöille että tutkimushenkilöille, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. Lasofoksifeenipitoisuus plasmassa oli suurin piirtein sama terveillä tutkimushenkilöillä ja niillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi (Child-Pughin luokka A). Sen sijaan niillä tutkimushenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt kohtalaisesti (Child-Pughin luokka B), lasofoksifeenipitoisuus plasmassa oli lievästi suurentunut (38 %) terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. FABLYNIN annosta ei tarvitse muuttaa

potilaille, joilla maksan vajaatoiminta on lievää tai kohtalaista. Henkilöitä, joilla maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti, ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4).

#### Heikentynyt munuaisten toiminta:

Koska alle 2 % lasofoksifeenista kulkeutuu virtsaan muuttumattomana lääkeaineena, lasofoksifeenia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lasofoksifeenin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkityksellisiä eroja niillä postmenopausaalisilla naisilla, joilla arvioitu kreatiniinipuhdistuma oli niinkin pieni kuin 32 ml/min, ja niillä, joiden kreatiniinipuhdistuma oli normaali. FABLYNIN annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalaista munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lasofoksifeeni ei ollut geenitoksinen yhdessäkään tehdyistä testisarjoista. Kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa rotilla ( $\geq 1$  mg/kg/vrk; 7 kertaa suurempi systeeminen altistus kuin mikä plasman AUC-arvojen perusteella saavutetaan ihmisellä annoksella 0,5 mg/vrk) todettiin munuaistiehyiden adenooman ja karsinooman ilmaantuvuuden lisääntymistä uroksilla ja munasarjojen jyväsolukasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä naarailla. Vastaavassa kaksivuotisessa tutkimuksessa hiirillä ( $\geq 2$  mg/kg/vrk; pienempi systeeminen altistus kuin mikä plasman AUC-arvojen perusteella saavutetaan ihmisellä annoksella 0,5 mg/vrk) todettiin lisämunuaiskuoren adenooman ja karsinooman, kivesten välisolukasvainten, munasarjojen hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten ja kohdun hyvänlaatuisten rauhaspolyyppien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Vaikka kaikkien näiden kasvainten arvellaan johtuvan jyrksijöille spesifisistä hormonimekanismeista, niiden merkitystä ihmiselle ei tällä hetkellä tunneta. Ihmiselle tehtyjen kliinisten tutkimusten 3- ja 5-vuotistulosten perusteella syövän ilmaantuvuus lasofoksifeenihoidon aikana ei ollut suurempaa kuin lumelääkkeellä.

Lasofoksifeeni ei ollut teratogeeninen rotilla, kun annos oli enintään 10 mg/kg (AUC noin 53 kertaa suurempi kuin ihmisellä) eikä kaniineilla, kun annos oli enintään 3 mg/kg (alle systeemisen altistuksen tason ihmisellä). Niillä rotan sikiöillä, joiden emot olivat saaneet tiineysaikana lasofoksifeenia 100 mg/kg (noin 400 kertaa suurempi AUC kuin ihmisellä), peräaukon umpeuman, hännän hypoplastisuuden, turvotuksen ja raajan fleksuurin ilmaantuvuudet lisääntyivät, mihin liittyi alkuiden ja sikiöiden lisääntynyttä kuolleisuutta ja yleistä elinkelvottomuutta. Lasofoksifeenilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa rotilla ilmeni lieviä vaikutuksia uroksen lisääntymiskykyyn, kun annos oli  $\geq 10$  mg/kg/vrk (noin 42 kertaa suurempi AUC kuin ihmisellä), mikä ilmeni kopulaatioindeksin pienenemisenä ja implantaatiokohtien ja siitettyjen sikiöiden vähenemisenä. Naarailla, jotka saivat lasofoksifeenia  $\geq 0,01$  mg/kg/vrk (alle systeemisen altistuksen tason ihmisellä) todettiin puolestaan hedelmällisyyden heikkenemistä ja alkuiden menetyksiä ennen implantaatiota ja sen jälkeen, mikä pienensi poikueen kokoa ja pidensi tiineysaikaa. Rotille tehdyssä pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa  $\geq 0,01$  mg/kg/vrk lasofoksifeenia myöhensi ja/tai häiritsi synnytystä, lisäsi poikasten kuolleisuutta syntymähetkellä, muutti kehitysvaiheiden saavuttamista ja vähensi kasvua. Kaiken kaikkiaan eläimillä havaitut lisääntymis- ja kehitysvaikutukset olivat yhdenmukaisia muiden SERM-ryhmän lääkeaineiden kanssa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosi, vedetön



Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kalvopäällysteiset FABLYN-tabletit ovat PVC-läpipainolevyissä, joissa on alumiinifoliotausta, tai HDPE-tablettipurkissa, jossa on polyeteeni/alumiinifoliopinnoitteinen polypropeeninen turvasuljin.

7, 28 tai 30 tabletin läpipainolevyt ja 90 tabletin tablettipurkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH

Am Bahnhof 2

92289 Ursensollen

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.2.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Ei oleellinen.

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Saksa

**B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Myyntiluvan haltijan on ennen valmisteen markkinoille saattamista varmistettava, että riskienminimointiin tarkoitettu koulutusohjelma on saatavilla kaikille sellaisille terveydenhoidon ammattihenkilöille, jotka odotettavasti määräävät FABLYNIA tai antavat FABLYNILLA hoidetuille potilaille läheteitä gynekologiseen kaikkukuvaukseen.

Ohjelman on oltava saatavana sisällöltään täysin samanlaisena sekä sähköisessä että painetussa muodossa.

Ohjelman materiaalit on oltava saatavina:

- internetissä
- CD-ROM-levyllä
- painettuna

Ohjelman on välitettävä seuraavat ydinviestit:

- FABLYN suurentaa laskimon tromboemboolian riskiä.
- Toimenpiteet, joita suositellaan laskimon tromboembooliariskin pienentämiseksi valmisteyhteenvedon perusteella, mukaan lukien FABLYNIN vasta-aiheinen käyttö potilaille, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva laskimon tromboembolia tai joilla sellainen on ollut aiemmin.
- FABLYN aiheuttaa morfologisia muutoksia, erityisesti kohdun limakalvon kystistä atrofiaa, joka lisää kohdun limakalvon keskimääräistä paksuutta.
- Kliinisten tutkimusten perusteella FABLYNIN aiheuttamat morfologiset muutokset ovat hyvänlaatuisia eivätkä edellytä lisätutkimuksia, jollei emätinverenvuotoa ilmene.
- Viittaukset kohdun seurannan kannalta merkityksellisiin virallisiin kansainvälisiin hoitosuosituksiin.

- FABLYN-hoito on lopetettava ja potilas tutkittava, jos selittämätöntä kohtuverenvuotoa ilmenee.

Ohjelman on sisällettävä valmisteyhteenvedo kokonaisuudessaan.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava koulutusohjelman saatavuus myös patologeille. Ohjelman tulisi keskittyä FABLYNILLA hoidetuilta naisilta otetun kohdun limakalvonäytteen tulkintaan. Ohjelman on oltava virallisten kansainvälisten suositusten mukainen ja sen on perustuttava näyttöön, joka on julkaistu vertaisarvioituissa lääketieteellisissä lehdissä.

- **MUUT EHDOT**

*Lääketurvajärjestelmä:*

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

*Riskienhallintasuunnitelma:*

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmassa mainitut tutkimukset ja lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteet, kuten on sovittu riskienhallintasuunnitelman versiossa 1.4, joka sisältyy myyntilupahakemuksen moduuliin 1.8.2, ja päivittämään tämän jälkeen riskienhallintasuunnitelmaa ihmislääkekomitean (CHMP) mahdollisten esitysten mukaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma, joka noudattaa ihmislääkekomitean (CHMP) ohjeistoa ihmisille tarkoitettuja lääkevalmisteita koskevista riskienhallintajärjestelmistä, on toimitettava samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen kanssa.

Lisäksi päivitetty riskienhallintasuunnitelma on toimitettava

- jos saadaan uutta tietoa, joka voisi vaikuttaa tähänhetkisiin turvallisuustietoihin, lääketurvasuunnitelmaan tai riskienminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaan tai riskienminimointiin liittyvän) tapahtuman saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

Lääkevalmisteella erinäköä myyntilupaa

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**KOTELO LÄPIPAINOLIUSKOILLE (30 kalvopäällysteistä tablettia)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti  
lasofoksifeeni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää lasofoksifeenitartraattia, vastaten 500 mikrogrammaa lasofoksifeenia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Turvasuljettu pakkaus.  
Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**



Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. ERÄNUMERO**

Batch:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

FABLYN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO LÄPIPAINOLIUSKOILLE (7 kalvopäällysteistä tablettia)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti

lasofoksifeeni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää lasofoksifeenitartraattia, vastaten 500 mikrogrammaa lasofoksifeenia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Turvasuljettu pakkaus.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. ERÄNUMERO**

Batch:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

FABLYN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO TABLETTIPURKILLE (90 kalvopäällysteistä tablettia)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti

lasofoksifeeni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää lasofoksifeenitartraattia, vastaten 500 mikrogrammaa lasofoksifeenia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Turvasuljettu pakkaus.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. ERÄNUMERO**

Batch:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

FABLYN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO LÄPIPAINOLIUSKOILLE (28 kalvopäällysteistä tablettia)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti

lasofoksifeeni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää lasofoksifeenitartraattia, vastaten 500 mikrogrammaa lasofoksifeenia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Turvasuljettu pakkaus.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

**13. ERÄNUMERO**

Batch:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

FABLYN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
TABLETTIPURKIN NIMILIPPU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti

lasofoksifeeni

Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

90 kalvopäällysteistä tablettia

**6. MUUTA**



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLIUSKAN - 7 tabletti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti

lasofoksifeeni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Eberth

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. MUUTA**

ma

ti

to

pe

pe

la

su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLIUSKAN - 30 tabletti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti

lasofoksifeeni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Eberth

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. MUUTA**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLIUSKAN - 28 tabletti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti

lasofoksifeeni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Eberth

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. MUUTA**

ma

ti

ke

ke

to

la

su

Lääkevalmisteella erittäin myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### FABLYN 500 mikrog kalvopäällysteinen tabletti lasofoksifeeni

#### Lue tämä pakkausseoste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseoste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### Tässä pakkausseosteessa esitetään:

1. Mitä FABLYN on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat FABLYN a
3. Miten FABLYN a otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. FABLYN n säilyttäminen
6. Muuta tietoa

#### 1. MITÄ FABLYN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

FABLYNILLA hoidetaan luukatoa (osteoporoosia) vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla on riski saada luunmurtuma, erityisesti selkärangassa, lonkissa ja ranteissa. Se kuuluu ei-hormonaaliseen lääkeaineryhmään nimeltä selektiiviset estrogeenireseptorin muuntelijat (SERM).

FABLYN pienentää osteoporoosia sairastavilla vaihdevuodet ohittaneilla naisilla luunmurtumariskiä sekä selkärangassa (nikamamurtumat) että muualla luustossa (selkärangan ulkopuoliset murtumat), ei kuitenkaan lonkissa.

#### 2. ENNEN KUIN OTAT FABLYN A

##### Älä ota FABLYN a

- jos olet allerginen (yliherkkä) lasofoksifeenille tai FABLYNIN jollekin muulle aineelle.
- jos sinulla on parhailaan tai on aiemmin ollut verisuonitukoksia esimerkiksi laskimoissa, keuhkoissa tai silmissä (syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa tai silmän verkkokalvon laskimotukos).
- jos sinulla on verenvuotoa emättimestä. Lääkärisi on tutkittava asia **ennen kuin aloitat hoidon**.
- jos voit yhä tulla raskaaksi.
- jos olet raskaana tai imetät.

##### Ole erityisen varovainen FABLYN n suhteen

- **jos et pääse liikkumaan vähään aikaan**, kuten jos joudut sairaalahoitoon tai sinun on pysyttävä vuodelevossa leikkauksesta tai sairaudesta toipuaksesi, koska liikkumattomuus voi suurentaa verisuonitukosten (syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa tai silmän verkkokalvon laskimotukos) riskiä. **Lääkärisi voi suositella, että lopetat hoidon vähintään 3 viikkoa ennen tätä.** Voit aloittaa FABLYN-hoidon uudestaan heti kun olet jälleen liikuntakykyinen ja olet keskustellut asiasta lääkärisi kanssa.

- jos käytät FABLYNIA, kävele tai liikuttele jalkojasi ja jalkateriäsi säännöllisin väliajoin pitkillä matkoilla. Tee näin, koska istuminen pitkään samassa asennossa voi häiritä normaalia verenkiertoa ja siten suurentaa riskiäsi saada verisuonitukos.

FABLYN ei todennäköisesti aiheuta verenvuotoa emättimestä. Jos FABLYNIN käytön aikana kuitenkin ilmenee verenvuotoa emättimestä, lääkärin on tutkittava asia.

Seuraavassa on lueteltu syitä, miksi tämä lääkevalmiste ei ehkä ole sopiva sinulle. **Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin alat ottaa FABLYNIA:**

- jos sinulla on tai on ollut rintasyöpä.
- jos sinulle ilmenee jokin selittämätön muutos rinnassa.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.

#### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jos käytät estrogeenikorvaushoitoa tai hormonikorvaushoitoa, FABLYN ei ehkä sovi sinulle.

#### **FABLYN n otto ruuan ja juoman kanssa**

Voit ottaa FABLYNIN joko ruoan ja juoman kanssa tai ilman niitä.

#### **Raskaus ja imetys**

FABLYN-on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille. Sitä ei saa antaa naisille, jotka voivat yhä tulla raskaaksi.

Älä ota FABLYNIA, jos olet raskaana tai imetät, koska se saattaa erittyä äidinmaitoon.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

FABLYNIN vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

FABLYNILLA ei ole tunnettua vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### **Tärkeää tietoa FABLYN n sisältämistä aineista**

FABLYN sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **3. MITEN FABLYN A OTETAAN**

Ota FABLYNIA juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tavanomainen annos on yksi tabletti joka päivä.

Niele tabletti kokonaisuena. Voit ottaa tabletin ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Voit halutessasi ottaa tabletin veden tai muun valitsemasi juoman kanssa.

Lääkärisi saattaa kehottaa sinua ottamaan kalsium- ja D-vitamiinilisävalmisteita FABLYN-hoidon aikana, jos niiden päivittäinen saantisi ei ole riittävää.

#### **Jos otat enemmän FABLYN a kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

### **Jos unohdat ottaa FABLYN a**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava tabletti ja jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan.

### **Jos lopetat FABLYN n käytön**

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin lopetat FABLYN-hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, FABLYN kin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat tutkimusten aikana ilmenneistä haittavaikutuksista olivat lieviä.

Jäljempänä lueteltuja haittavaikutuksia voi ilmetä esiintymistiheyksillä, jotka on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleiset haittavaikutukset: ilmenee useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä
- Yleiset haittavaikutukset: ilmenee 1 - 10 potilaalla 100:sta
- Melko harvinaiset haittavaikutukset: ilmenee 1 - 10 potilaalla 1 000:sta
- Harvinaiset haittavaikutukset: ilmenee 1 - 10 potilaalla 10 000:sta
- Hyvin harvinaiset haittavaikutukset: ilmenee harvemalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta
- Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset:**

- Lihaskouristukset

### **Yleiset haittavaikutukset:**

- Kuumat aallot
- Ummetus
- Paineentunne alavatsassa
- Eritevuoto emättimestä
- Liikahikoilu

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset:**

- Virtsatieinfektio, polttelu virtsatessa, virtsaamispakko, virtsanpidätyskyvyttömyys
- Vatsakipu tai paineentunne vatsassa, selkä-, niska-, nivel- tai rintakipu
- Väsymys, epänormaali tai liiallinen verenvuoto, yleisimmin nenästä
- Diabetes (tyypilliset oireet ovat liiallinen jano, tihentynyt virtsaamistarve)
- Poltteleva tunne, heitehuimaus, puutuminen, muistin heikkeneminen, raajan liikkeen heikkeneminen tai osittainen menetys, päänsärky, levottomat jalat (vastustamaton halu liikutella jalkoja epämiellyttävien tai outojen tuntemusten lopettamiseksi)
- Epänormaali tai epäsäännöllinen sydämensyke, tihentynyt sydämensyke
- Käsien, käsivarsien, jalkaterien tai säärtien turvotus, raajakipu
- Yskä, hengitysvaikeus, nenän tukkoisuus, nenän vuotaminen
- Suun kuivuminen, ilmavaivat, mahakipu
- Silmien kuivuminen, hiustenlähtö, ihottuma, yöhikoilu, kutina, kuumeitus, painonnousu

- Rinnan kovettuminen, rinnan kipu, verenvuoto emättimestä, sukupuolielinten kutina

#### **Harvinaiset haittavaikutukset:**

- Korva-, silmä-, hengitystie- tai ihoinfektio, ripuli, verta ulosteessa
- Ruokahalun muuttuminen
- Poikkeavat unet, mielialan vaihtelut
- Heitehuimaus, makuaistin muuttuminen, kouristuskohtaukset, migreeni, käsien ja jalkojen voimattomuus, iskias (alaselässä, pakarassa ja/tai eri puolilla säärtä ja jalkaterää tuntuva kipu, joka on tyypillisesti toispuoleista)
- Näön heikkeneminen, silmäkipu, silmien kutina, silmäluomien turvotus, silmien punoitus, korvakipu
- Huulten vauriot, suolentoiminnan muutos, nielemisvaikeus, suun haavauma, närästys, suukipu, peräaukon kipu
- Keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen), muutokset verestä tehtävien maksan toimintakokeiden tuloksissa
- Ihon kuivuminen, hiusten poikkeava koostumus, kynsihäiriö, ihottuma, ihon tummeneminen, sormien muodon muuttuminen, ihovaurio
- Kipu virtsatessa, verta virtsassa
- Eritevuoto rinnasta, rintakyhmy, emätinkipu, suonikohjut
- Jalkojen pulssin heikkeneminen, mustelmamuodostus

**Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

#### **5. FABLYN N SÄILYTTÄMINEN**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen läpipainopakkauksen tai tablettipurkin etiketissä ja pahvikotelossa.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6. MUUTA TIETOA**

##### **Mitä FABLYN sisältää**

- Vaikuttava aine on lasofoksifeeni. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lasofoksifeenitartraattia, joka vastaa 500 mikrogrammaa lasofoksifeenia.
- Muut aineet ovat vedetön laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen, vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, Sunset yellow FCF aluminium lake (E110), hypromelloosi, laktoosimonohydraatti, titaanidioksidi ja triasetiini.

##### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

FABLYN-tabletit ovat kolmiomaisia, persikanvärisiä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on painettu toiselle puolella 'Pfizer' ja toiselle puolelle 'OPR 05'.

7, 28 ja 30 tabletin läpipainolevypakkaukset sekä 90 tabletin tablettipurkki. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.



**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija on Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Saksa.

Valmistaja on Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Saksa.

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {MM/YYYY}**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa