

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller lasofoxifentartrat, motsvarande 500 mikrogram lasofoxifen.

Hjälpämne: Varje filmdragerad tablett innehåller 71,34 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Triangulära, persikofärgade, filmdragerade tabletter, präglade med "Pfizer" på ena sidan och "OPR 05" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

FABLYN är indicerat för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med ökad risk för frakturer. En signifikant reduktion i incidensen av vertebrala och icke-vertebrala frakturer, men ej av höftfrakturer har visats (se avsnitt 5.1).

Vid val av behandling med FABLYN eller andra terapier inklusive östrogener för en postmenopausal kvinna, ska hänsyn tas till menopausala symtom, effekter på uterus- och bröstvävnader samt kardiovaskulär nytta och risk (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna (postmenopausala kvinnor):

Rekommenderad dosering är en 500 mikrogram tablett dagligen.

Tabletten kan tas när som helst under dagen och oberoende av måltider och dryck.

Tillskott av kalcium och/eller vitamin D bör ges till kvinnor med otillräckligt dagligt intag. Postmenopausala kvinnor behöver i genomsnitt 1 500 mg dagligen av enkelt kalcium. Rekommenderat intag av vitamin D är 400-800 IE dagligen.

Barn och ungdomar under 18 år :

Det finns ingen indikation för FABLYN hos barn och ungdomar under 18 år, läkemedlet är endast avsett för postmenopausala kvinnor. Därför har inte säkerhet och effekt studerats hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.2).

Äldre kvinnor (65 år och äldre):

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre kvinnor (se avsnitt 5.2).

Leverinsufficiens:

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens (se avsnitt 5.2). Säkerheten och effekten av lasofoxifen har inte studerats hos patienter med leverinsufficiens med leverfunktionstest > 1,5 ULN (Upper Limit of Normal). Försiktighet bör därför iaktas vid användning av FABLYN hos dessa patienter.

Njurinsufficiens:

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (se avsnitt 5.2). Säkerheten och effekten av lasofoxifen har inte studerats hos patienter med grav njurinsufficiens. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av FABLYN hos dessa patienter.

På grund av sjukdomens kroniska natur är FABLYN avsett för långtidsbehandling (se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Pågående eller anamnes på venös tromboemboli, inkluderande djup ventrombos, lungemboli och retinal ventrombos.

Uterin blödning av okänd orsak.

Graviditet och amning: FABLYN ska endast ges till postmenopausala kvinnor. FABLYN får inte användas av fertila, gravida eller ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

I kliniska prövningar hade kvinnor som behandlades med FABLYN en ökad risk för venös tromboemboli (djup ventrombos och lungemboli), jämfört med placebo. Andra typer av venös tromboemboli kan också inträffa. En mindre allvarlig händelse, superficiell tromboflebit, har också rapporterats oftare med FABLYN än med placebo. Hos patienter där det föreligger risk för venös tromboemboli ska, oavsett orsak, risk-nytta balansen beaktas (se avsnitten 4.3 och 4.8). Immobilisering ökar risken för venös tromboemboli, oavsett terapi, och FABLYN ska därför utsättas minst 3 veckor före och under långvarig immobilisering (t.ex. under tillfrisknandeperioden efter operation och vid långvarigt sängläge) och inte återinsättas förrän patienten åter är fullt rörlig. Kvinnor som tar FABLYN ska också rådas att röra på sig ofta under långvariga resor.

Varje oförklarad vaginal blödning ska utredas. Incidensen av endometriehyperplasi och endometrie cancer var likartad hos de patientgrupper som fick FABLYN och dem som fick placebo (se avsnitt 5.1).

Lasofoxifen har associerats med benigna endometrieffekter. Dessa innefattade, hos vissa patienter, en mindre ökning i incidensen av vaginal blödning, liksom även en cystisk förändring i endometriet som har setts på ultraljud samt histologisk benign cystisk atrofi (en variant av atrofiskt endometrium). Dessa cystiska fynd bidrog till en ökning av endometriets medeltjocklek med cirka 1,5 mm. Till följd av dessa benigna effekter fick fler FABLYN-behandlade patienter än placebobehandlade patienter diagnostik av uterus i PEARL-studien (se avsnitt 5.1). Dessa benigna fynd ger i klinisk praxis inte stöd för ytterligare utredning hos kvinnor utan vaginal blödning (i enlighet med riktlinjerna för postmenopausala kvinnor), då risken med diagnostik av uterus hos asymtomatiska kvinnor uppväger eventuella fördelar. Patologer ska uppmärksammas på eventuell tidigare behandling med lasofoxifen vid bedömning av endometriehistologi, för att säkerställa en precis diagnosticering av benign cystisk atrofi när sådan uppvisas.

Samtidig användning av FABLYN och systemiska östrogener eller hormonbehandling har inte studerats och därför rekommenderas inte att FABLYN ges i kombination med systemiska östrogener.

FABLYN har inte studerats hos kvinnor med bröstcancer i anamnesen. Inga data finns tillgängliga från samtidig användning med medel som används vid behandling av tidig eller avancerad bröstcancer. Därför ska FABLYN användas för behandling av osteoporos först efter det att behandlingen av bröstcancer, inklusive adjuvant terapi, har avslutats.

Varje oförklarad avvikelse i bröstet som inträffar under behandling med FABLYN ska undersökas. FABLYN eliminerar inte risken för bröstcancer (se avsnitt 5.1).

FABLYN kan öka incidensen av värmevallningar och har ingen effekt mot värmevallningar som beror på brist på östrogener. Hos vissa asymtomatiska patienter kan värmevallningar uppträda vid start av behandling.

Begränsade kliniska data tyder på att hos patienter som tidigare haft oral östrogeninducerad hypertriglyceridemi (>5,6 mmol/liter), kan lasofoxifen vara associerad med en markant ökning av serumtriglycerider. Hos patienter med denna anamnes bör serumtriglycerider monitoreras under behandling med lasofoxifen.

Lasofoxifen binds i hög grad till proteiner, elimineras huvudsakligen genom metabolism och genomgår sannolikt enterohepatisk cirkulation (se avsnitt 5.2). Säkerheten och effekten av FABLYN har inte studerats hos patienter med leverfunktionstest > 1,5 ULN (Upper Limit of Normal). Försiktighet bör därför iaktas vid användning av FABLYN hos dessa patienter.

Säkerheten och effekten av FABLYN har inte studerats hos patienter med grav njurinsufficiens. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av FABLYN hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2).

FABLYN innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av frånvaron av kliniskt relevanta effekter av kolestyramin (anjonbytarresin), flukonazol (CYP2C9-hämmare), ketokonazol (CYP3A4/5-hämmare) och paroxetin (CYP2D6-hämmare) på lasofoxifens farmakokinetik, orsakas troligen inte några kliniskt betydelsefulla förändringar i FABLYN-exponeringen på grund av andra anjonbytarresiner och andra hämmare av dessa CYP-isoformer, varför dosjustering inte krävs.

Lasofoxifens clearance kan öka hos patienter som behandlas under lång tid med inducerare av CYP3A4 och UGT (UDP-glukuronosyltransferas) (t. ex. fenytoin, karbamazepin, barbiturater och johannesört), vilket leder till reducerade steady-state koncentrationer och kan leda till minskad effekt.

Ketokonazol - Den starka CYP3A4/5-hämmaren ketokonazol ökade den systemiska exponeringen av lasofoxifen med 20 %, vilket inte betraktas som kliniskt relevant.

Paroxetin - Den starka CYP2D6-hämmaren paroxetin ökade den systemiska exponeringen av lasofoxifen med 35 %, vilket inte betraktas som kliniskt relevant.

Protonpumpshämmare - Data på effekten av samtidig administrering av protonpumpshämmare med lasofoxifen saknas. Försiktighet bör därför iaktas vid samtidig användning av dessa läkemedel med lasofoxifen.

I kliniska studier förändrade lasofoxifen inte metabolismen av dextrometorfan (CYP2D6-substrat) och klorzoxazon (CYP2E1-substrat) eller farmakokinetiken hos warfarin (CYP2C9-substrat), metylprednisolon (CYP3A4-substrat) eller digoxin (MDR1 P-glykoproteinsubstrat). FABLYN torde därför inte förändra farmakokinetiken hos läkemedel som elimineras genom metabolism via dessa CYP-isoformer eller transporteras av MDR1 P-glykoprotein.

Warfarin - Lasofoxifen hade ingen effekt på farmakokinetiken hos R- och S-warfarin. Genomsnittligt AUC för INR och maximalt INR-värde efter en engångsdos av warfarin i kombination med lasofoxifen var cirka 8 % respektive 16 % lägre än efter administrering av enbart warfarin. Dessa förändringar anses inte kliniskt relevanta.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

FABLYN ska endast ges till postmenopausala kvinnor. FABLYN får inte användas av fertila kvinnor (se avsnitt 4.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lasofoxifen saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Amning

FABLYN ska endast ges till postmenopausala kvinnor. FABLYN får inte användas under amning (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om lasofoxifen utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat att lasofoxifen utsöndras i mjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

FABLYN har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos FABLYN vid behandling av osteoporos har undersökts i en stor (8 556 patienter), dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multinationell, Fas 3-studie avseende frakturer (PEARL-studien). Behandlingstiden för postmenopausala kvinnor var 60 månader; 2 852 kvinnor randomiserades till FABLYN och 2 852 till placebo.

I denna studie, avbröts behandlingen på grund av biverkningar för 12,9 % av de FABLYN-behandlade kvinnorna och för 12,3 % av dem som fick placebo.

Venösa tromboemboliska händelser: Den allvarligaste biverkningen relaterad till FABLYN var VTE (djup ventrombos, lungenboli och retinal ventrombos). Under en uppföljningsperiod på 5 år hade 37 kvinnor som behandlades med FABLYN (1,3 %, eller 2,90 per 1000 patientår) en VTE, jämfört med 18 kvinnor som fick placebo (0,6 %, eller 1,41 per 1000 patientår); riskförhållandet var 2,06 (95 % KI: 1,17; 3,61).

Såsom observerat för andra selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM), observerades en liten minskning (ungefär 4 %) i antalet blodplättar hos lasofoxifen-behandlade patienter i PEARL.

Vanliga biverkningar, som ansågs relaterade till FABLYN-behandling, var muskelkramp, värmevallningar och vaginal flytning. Muskelkramp inträffade hos cirka 1 patient av 9. Värmevallningar inträffade hos cirka 1 patient av 11 och rapporterades vanligen under de första 6 behandlingsmånaderna. Vaginal flytning inträffade hos cirka 1 patient av 26.

Säkerheten hos FABLYN vid behandling av osteoporos har också utvärderats i en placebokontrollerad Fas 2 prövning på japanska, koreanska och taiwanesiska kvinnor. Behandlingstiden för postmenopausala kvinnor var 12 månader; 124 kvinnor exponerades för FABLYN och 125 för placebo. I denna studie, avbröts behandlingen på grund av biverkningar för 3,2 % av de FABLYN-behandlade kvinnorna och för 8,0 % av dem som fick placebo.

Tabell 1 visar de biverkningar som inträffat i de två kliniska prövningarna avseende osteoporosbehandling i större incidens än placebo.

De flesta av biverkningarna som inträffade under studierna var lindriga och krävde i allmänhet inte utsättande av behandlingen.

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och i följande frekvensområden: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje organsystemklass och frekvensområde i alfabetisk ordning och inte efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar avseende osteoporosbehandling hos fler kvinnor som behandlats med FABLYN än hos kvinnor som fått placebo

Infektioner och infestationer	
<i>Mindre vanliga:</i>	Urinvägsinfektion, vaginal candidainfektion, vaginal infektion, vulvovaginit
<i>Sällsynta:</i>	Bronkit, cellulit, cervicit, divertikulit, furunkel, genital candidainfektion, impetigo, infektiös artrit, labyrintit, oftalmisk herpes simplex, pyelonefrit, pyometra, svampinfektion
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
<i>Mindre vanliga:</i>	Fibrom, uterin leiomyom
<i>Sällsynta:</i>	Benign bröstneoplasm, benign paratyreoideatumör, bröstfibrom, endometrieneoplasm, hemangiom, kronisk lymfocytisk leukemia, leiomyom, malign hepatisk neoplasm, melanocytnevus, multipelt myelom, neoplasm, neoplasm i kvinnliga reproduktionsorgan
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mindre vanliga:</i>	Anemi, makrocytos, trombocytopeni
<i>Sällsynta:</i>	Hypokromasi, megaloblastisk anemi
Immunsystemet	
<i>Sällsynta:</i>	Årstidsallergi
Endokrina systemet	
<i>Sällsynta:</i>	Hyperparatyreos
Metabolism och nutrition	
<i>Mindre vanliga:</i>	Diabetes mellitus
<i>Sällsynta:</i>	Anorexi, diabetes mellitus typ 2, hypertriglyceridemi, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, minskad aptit, tetani, ökad aptit
Psykiska störningar	
<i>Sällsynta:</i>	Abnorma drömmar, cyklotym störning
Centralt och perifera nervsystemet	
<i>Mindre vanliga:</i>	Brännande känsla, hjärninfarkt, huvudvärk, restless legs-syndrom
<i>Sällsynta:</i>	Amnesi, demens av Alzheimerstyp, dysgeusi, epilepsi, försämrat mine, hydrocefalus, hypogeusi, ischias, migrän, migrän med aura, motoneuronsjukdom, nervkompression, pares, postural yrsel, presynkope, vasculär huvudvärk
Ögon	
<i>Mindre vanliga:</i>	Torra ögon
<i>Sällsynta:</i>	Afaki, keratoconjunctivitis sicca, konjunktival blödning, konjunktival hyperemi, korioretinopati, makuladegeneration, näthinneavlossning, okulär hyperemi, olika stora pupiller, reducerad synskärpa, retinopati, störning i näthinneans kärl, synstörning,

	ögonblödning, ögonklåda, ögonlocksödem
Öron och balansorgan	
<i>Sällsynta:</i>	Positionell svindel, störning i innerörat, öronbehag
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga:</i>	Hjärtklappning, takykardi
<i>Sällsynta:</i>	Cor pulmonale, hjärtsvikt, kardiomegali, sinusstopp, supraventrikulär extrasystole, trikuspidalinsufficiens
Blodkärl	
<i>Vanliga:</i>	Värmevallningar
<i>Mindre vanliga:</i>	Blodvallning, djup ventrombos, flebit, superficiell tromboflebit, tromboflebit, venös stas
<i>Sällsynta:</i>	Aortaaneurysm, artäroklusionssjukdom, blödning, claudicatio intermittens, emboli, hematom, kapillärstörning, lymfstas, trombos, vaskulär stenosis, ventrombos, venotrombos i extremitet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Mindre vanliga:</i>	Allergisk rinit, hosta, lungemboli
<i>Sällsynta:</i>	Kronisk obstruktiv lungsjukdom, lunggranulom, vasomotorisk rinit
Magtarmkanalen	
<i>Vanliga:</i>	Förstoppning
<i>Mindre vanliga:</i>	Buksmärta, flatulens, gastrit, irritabel tarm, muntorrhet, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken
<i>Sällsynta:</i>	Analfissur, analspasm, duodenalt sår, duodenit, dysfagi, esofagit, gastrisk polyp, inguinalbråck, keilit, keilos, magbesvär, munsår, munsår, polyp i rectum, sår i rectum, ulcerös kolit, ömhet i buken
Lever och gallvägar	
<i>Mindre vanliga:</i>	Fettdegeneration i levern, gallstensbildande
<i>Sällsynta:</i>	Gallsten, gulsot, hepatit, kolekystit, leverstörning
Hud och subkutan vävnad	
<i>Vanliga:</i>	Hyperhidros
<i>Mindre vanliga:</i>	Alopeci, erytem, nattliga svettningar, pruritus
<i>Sällsynta:</i>	Angioödem, brutna naglar, generaliserad pruritus, hudirritation, hudskada, hudödem, hyperpigmentering i huden, kliande utslag, ljuskänslighetsreaktion, makulopapulöst utslag, onormal hårstruktur, rosacea, sjuklig förändring i naglarna, torr hud, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga:</i>	Muskelkramp
<i>Mindre vanliga:</i>	Nacksmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteterna
<i>Sällsynta:</i>	Artropati, bursit, daktylit, exostos, extremitetskontraktur, hemartros, klubbfinger, koccygodyni, kostokondrit, ledstelhet, muskelkontraktur, muskelryckningar, muskuloskeletala besvär, periartrit, reumatoid artrit, rotatorokuffsyndrom, smärta i känen, tenosynovit
Njur och urinvägar	
<i>Mindre vanliga:</i>	Nykturi, pollakisuri, uretral störning, urininkontinens, urinrängningar
<i>Sällsynta:</i>	Hyperkalciuri, hyperten urinblåsa, nefroskleros, polyp i urinblåsan, sten i urinblåsan, störning i urinvägarna, uretral blödning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	

<i>Vanliga:</i>	Cystocele, endometriehypertrofi* (sonografisk endometrietjocklek), endometrierubbning, uteruspolyp, vaginal flytning, vaginal rubbning
<i>Mindre vanliga:</i>	Bröstinduration, bröstsmärta, bröststörning hos kvinnan, cervikal dysplasi, cervikal polyp, cervixstörning, endometriehyperplasi** (baserat på provarrapporter), genital blödning, genital flytning, hydrometra, koleocele, metrorragi, postmenopausal blödning, rektocele, uterin cervikal erosion, uterin prolaps, vaginal blödning, vaginal prolaps, vulvovaginal pruritus
<i>Sällsynta:</i>	Adenomyos, adnexa uteri cyst, adnexa uteri mass, bröstfibros, bröstvärtebesvär, bröstöverfyllnad, cysta i äggledaren, förstorad klitoris, genital pruritus, perinealbristning, smärta i bröstvårtorna, stockning i vaginaväggen, uterin blödning, uterin cervikal skivepitelmetaplasi, uterin svullnad, utsöndring från bröstet, vaginal erosion, vaginal inflammation, vaginal smärta, vulvastörning, åderbräck i vulva
Medfödda och/eller genetiska störningar	
<i>Sällsynta:</i>	Venös missbildning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Vanliga:</i>	Oväntat terapivar
<i>Mindre vanliga:</i>	Smärta i bröstkorgen, perifert ödem, trötthet, värmekänsla
<i>Sällsynta:</i>	Berusningskänsla, hypertermi, inflammation, obehag i bröstkorgen, polyp, svullnad, ödem
Undersökningar	
<i>Vanliga:</i>	Förhöjt ASAT-värde
<i>Mindre vanliga:</i>	Förhöjt ALAT-värde, förhöjt blodglukosvärde, förhöjt transaminasvärde, onormalt utstryksprov från cervix, viktökning
<i>Sällsynta:</i>	Blod i urinen, förhöjt blodtriglyceridvärde, förhöjt gamma-glutamyltransferasvärde, förhöjt LDL-värde, förhöjt 5' nukleotidasvärde, minskad bentäthet, minskad fotryggspuls, minskat blodalbuminvärde, minskat HDL-värde, minskat trombocytvärde, onormalt blodkreatininvärde, onormalt resultat från lungröntgen, onormal T-vågsvärde vid EKG, onormalt ultraljud för bröstet, onormalt ultraljud för äggstockarna, positivt hepatit B- ytantigenvärde
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
<i>Sällsynta:</i>	Avskavning av hud, extremitetsskada, fraktur i bröstkotorna, genital skada, mjukvävnadsskada, ryggradsfraktur, skelettskada, tandfraktur

* Endometriehypertrofi är en MedDRA-term som står för sonografiska fynd avseende endometrietjocklek.

** Endometriehyperplasi-biverkningarna baseras snarare på provarrapporter än på histopatologiska fynd och ingen histologisk bekräftelse krävdes.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med FABLYN har rapporterats.

Lasoroxifen har getts till postmenopausala kvinnor i så höga engångsdoser som 100 mg (200 gånger högre dos än den rekommenderade dosen) och i så höga multipeldoser som 10 mg dagligen (20 gånger högre dos än den rekommenderade dosen) i upp till ett år, utan allvarliga, dosrelaterade biverkningar.

Det finns ingen specifik antidot mot FABLYN. I fall av överdosering ska allmänt stödande åtgärder insättas, baserat på patientens tecken och symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv östrogenreceptormodulator (SERM), ATC-kod {not yet assigned}

Den minskning i östrogennivå som inträffar efter menopaus eller ooforektomi leder till tilltagande förlust av benmassa på grund av ökad benomsättning när benresorptionen överskrider bennybildningen. Den ökade omsättningen medför en tilltagande förlust av benmassa, eftersom den ökade nybildningen av ben inte är tillräcklig för att kompensera för den ökade benresorptionen. Hos vissa kvinnor kommer dessa förändringar till slut att leda till minskad benmassa (osteoporos) och ökad risk för fraktur, särskilt i ryggrad, höft och handled. Vertebrala frakturer är den vanligaste typen av osteoporotisk fraktur hos postmenopausala kvinnor.

Lasofoxifen är ett SERM-medel, vars biologiska effekt i stor utsträckning medieras genom bindning till östrogenreceptorer. Denna bindning leder till aktivering av vissa östrogena vägar och blockering av andra. Lasofoxifen har vävnads- och cellspecifika effekter på vävnader som påverkas av östrogen.

Kliniska data tyder på att FABLYN har en östrogenliknande, agonistisk effekt på ben och antagonistisk effekt på bröstvävnad. FABLYNs effekter på ben visar sig som en minskning av benomsättningsmarkörerna i serum och urin, ökad benmineralitet (BMD) och minskad incidens av frakturer.

Effekter på skelettet:

Omsättning av benmassa

I kliniska prövningar avseende osteoporosbehandling resulterade FABLYN-behandling konsekvent i statistiskt signifikant minskad benresorptionen samt ökad bennybildningen, vilket speglades genom förändrade benomsättningmarkörer i serum och urin (t.ex. C-telepeptid och markörer för nybildning av ben: osteokalcin, prokollagen typ 1 N-terminal propeptid och benspecifikt alkalinfosfat). Undertryckandet av benomsättningsmarkörerna var tydligt efter 3 månader och kvarstod under hela observationsperioden på 36 månader i en substudie av PEARL-studien.

5-årsresultat från en stor multinationell prövning avseende frakturer (PEARL)

FABLYNs effekter på frakturincidensen (tabell 2) undersöktes under 5 år, och BMD och biomarkörer för benmassa hos postmenopausala kvinnor med osteoporos undersöktes i 3 år i PEARL-studien. Studiepopulationen bestod av 8 556 postmenopausala kvinnor med osteoporos, vilket definierats som låg bentäthet (BMD-värde för ryggrad eller höft på minst 2,5 standardavvikelse under medelvärdet hos friska, unga kvinnor). De kvinnor som inkluderades i denna studie hade en medianålder om 67 år (från 59 år till 80 år) och en mediantid sedan menopausen om 20 år. Alla kvinnorna i studien fick kalcium (1 000 mg dagligen) och vitamin D (400-800 IE dagligen).

Tabell 2: Frakturincidens hos postmenopausala kvinnor under en period på 5 år

	FABLYN	Placebo	Relativ riskreduktion (95 % KI) jämfört med placebo
Nya radiografiska vertebrala frakturer Andel patienter med ny fraktur	n=2748 5,6%	n=2744 9,3%	41% ^a (28%, 52%)
Ny radiografisk vertebral fraktur hos patienter med ≥1 fraktur vid början av studien Andel patienter med ny fraktur	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% ^b (21%, 57%)
Ny radiografisk vertebral fraktur hos patienter utan existerande fraktur vid början av studien Andel patienter med ny fraktur	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% ^c (23%, 55%)
Icke-vertebral fraktur Andel patienter med icke-vertebral fraktur	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% ^d (9%, 36%)
Alla kliniska frakturer Andel patienter med klinisk fraktur	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% ^e (12%, 36%)

Förkortningar: n= antal patienter; KI = konfidensintervall ^a p < 0,0001; ^b p = 0,0004; ^c p = 0,0002; ^d p = 0,0020; ^e p = 0,0004

-Radiografiska vertebrala frakturer

FABLYN minskade signifikant incidensen av nya radiografiska vertebrala frakturer (exklusive försämring av tidigare frakturer) från 9,3 % för placebo till 5,6 % för FABLYN (relativ riskreduktion = 41 %, p < 0,0001). Denna minskning observerades under det första året och kvarstod under hela 5-årsperioden.

Hos kvinnor med existerande vertebral fraktur vid början av studien minskade FABLYN signifikant incidensen av nya vertebrala radiografiska frakturer från 14,2 % för placebo till 8,7 % för FABLYN (relativ riskreduktion = 42 %, p = 0,0004). Hos kvinnor utan existerande vertebral fraktur vid början av studien minskade signifikant incidensen av nya radiografiska vertebrala frakturer från 7,4 % för placebo till 4,4 % för FABLYN (relativ riskreduktion = 41 %, p = 0,0002).

Signifikant färre kvinnor i behandlingsgruppen som fick FABLYN upplevde multipla radiografiska vertebrala frakturer, jämfört med placebogruppen, under hela 5-årsperioden med behandling (p < 0,0001).

Signifikant färre kvinnor som fick FABLYN upplevde måttliga eller svåra vertebrala frakturer (fastställdes med hjälp av Genant-skalan), jämfört med kvinnor som fick placebo (5,2 % för placebobehandlade kvinnor mot 3,3 % för FABLYN-behandlade kvinnor, p = 0,0006).

-Icke-vertebrala frakturer

FABLYN minskade signifikant incidensen av icke-vertebrala frakturer från 10,4 % för placebo till 8,1 % för FABLYN (relativ riskreduktion = 24 %, p = 0,0020). Denna minskning observerades under det första året och kvarstod under hela 5-årsperioden. Minskad incidens av icke-vertebrala frakturer observerades också hos postmenopausala kvinnor med svår osteoporos (definierat som BMD T-poäng i ländryggen vid början av studien $\leq -2,5$ + existerande fraktur eller BMD T-poäng ≤ -3), (p = 0,0183).

-Alla kliniska frakturer

FABLYN minskade signifikant incidensen av alla kliniska frakturer från 12,1 % för placebo till 9,3 % för FABLYN (relativ riskreduktion = 25 %, p = 0,0004). Denna minskning observerades under det första året och kvarstod under hela 5-årsperioden.

-Benmineraltäthet

I en 3-årig substudie i PEARL-studien (n = 760), ökade FABLYN signifikant BMD (jämfört med placebo) i ländrygg (3,3 %), totalt höft (3,0 %), lårbenshals (3,3 %), trochanter major (3,6 %), det intertrokantära området (2,6 %), Wards triangel (5,9 %) och underarm (1,8 %) efter 3 år. FABLYN ökade också benmineralinnehållet (BMC) i hela kroppen signifikant, jämfört med placebo, efter 3 år. Signifikanta öknings av BMD observerades så tidigt som 3 månader för ländrygg och totalt höft.

En analys utfördes på de försökspersoner som remitterades till läkare för diskussion om behandling av sin osteoporos med ett alternativt läkemedel om något av följande observerades: a) ≥ 7 % BMD-förlust i ländrygg eller ≥ 10 % BMD-förlust i lårbenshals efter 12 månader, b) ≥ 11 % BMD-förlust i ländrygg eller ≥ 14 % BMD-förlust i lårbenshals efter 24 månader, c) ≥ 2 radiografiska vertebrala frakturer under studiens gång efter 24 månader. Remisserna var markant färre i FABLYN-gruppen (0,9 %) än i placebogruppen (3,3 %).

Resultat från en 1-årsprövning på asiatiska försökspersoner

Effekterna av FABLYN på BMD hos postmenopausala japanska, koreanska och taiwanesiska kvinnor med osteoporos undersöktes också i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind

behandlingsstudie avseende osteoporos under 1 år. Studiepopulationen bestod av 497 kvinnor med osteoporos, som definierats genom lågt BMD i vertebra (T-poäng $\leq 2,5$). Kvinnorna i denna studie hade en medianålder om 63 år (från 44 år till 79 år) och en mediantid sedan menopausen om 13 år. Alla kvinnorna i studien fick kalcium (600-1 200 mg dagligen) och vitamin D (400-800 IE dagligen).

I denna studie ökade FABLYN signifikant BMD i ryggrad och höft (totalt höft och alla delkomponenter av höften) med 2-4 %. FABLYN reducerade också benomsättningsmarkörerna.

Benmassans histomorfometri

Den benmassa som bildas under 2 års behandling med lasofoxifen är av normal kvalitet. För att bedöma benkvaliteten togs benbiopsier från 71 postmenopausala kvinnor efter 2 års behandling i BMD-prövningar. Det fanns inga tecken på osteomalaci, mörghfibros, celltoxicitet, icke-lamellärt ben eller annat onormalt som påverkar kvaliteten på benmassan efter behandling med lasofoxifen.

Effekter på endometriet:

Följande resultat av FABLYNs effekter på endometriet efter 5 års exponering har rapporterats från PEARL-studien.

Det var ingen skillnad mellan de kvinnor som fick FABLYN och dem som fick placebo vad gäller incidens av endometriekarcinom och endometriehyperplasi.

Lasofoxifen kan associeras med benigna endometrieffekter, såsom cystisk förändring i endometriet som setts på ultraljud samt histologisk benign cystisk atrofi (en variant av atrofiskt endometrium), vilket bidrar till en ökning av endometriets medeltjocklek med cirka 1,5 mm. Dessa benigna fynd ger i klinisk praxis inte stöd för ytterligare utredning hos kvinnor utan vaginal blödning, i enlighet med riktlinjerna för postmenopausala kvinnor (se avsnitt 4.4).

Incidensen av cystisk förändring i endometriet och endometrietjockleken analyserades hos en subgrupp av studiepopulationen (298 patienter) med ett transvaginalt ultraljud (TVU) en gång årligen i 3 år. Placebobehandlade kvinnor hade en incidens om 1,9 % av cystisk förändring över en 3-års period, medan de kvinnor som fick FABLYN hade en incidens om 20,4 %. Alla histologiska fynd var benigna. Placebobehandlade kvinnor hade en genomsnittlig minskning om 0,7 mm av endometrietjockleken över 3 år, jämfört med studiestart, medan de kvinnor som behandlades med FABLYN hade en genomsnittlig ökning om 1,4 mm. Ökningen sågs efter 12 månader och ökade inte signifikant därefter under de 3 åren. I vissa fall avtog dessa fynd spontant under behandlingens gång.

Hos alla kvinnor med uterus vid studiestart rapporterades histologiskt benigna endometriepolyer hos 34 kvinnor av 2 302 (1,5 %) som fick FABLYN, jämfört med 18 kvinnor av 2 309 (0,8 %) som fick placebo. I en subgrupp av studiepopulationen, som utformats för att titta på endometriehistologi (1 080 patienter) med transvaginalt ultraljud efter 3 år rapporterades histologiskt benigna endometriepolyer hos 20 kvinnor av 366 (5,5 %) som fick FABLYN och hos 12 kvinnor av 360 (3,3 %) som fick placebo.

Den totala incidensen av vaginal blödning var låg ($\leq 2,6$ % i alla behandlingsgrupperna). Vaginal blödning rapporterades hos 74 kvinnor (2,6 %) som fick FABLYN, jämfört med 37 kvinnor (1,3 %) som fick placebo. Antalet försökspersoner som avbröt behandlingen på grund av vaginal blödning var lågt (FABLYN:4 (0,1 %), placebo:0).

Antalet hysterektomier i gruppen som fick FABLYN (27 patienter av 2 302, 1,2 %) och i placebogruppen (24 patienter av 2 309, 1,0 %) var likartad. För att bedöma effekten av FABLYN på diagnostik av uterus (t.ex. hysteroskopi, sonohysterogram med infundering av saltlösning, endometriebiopsi, polypektomi eller dilatation och kyrettag) utfördes en analys på kvinnor utan planerad transvaginal övervakning (4 055 patienter). Fler FABLYN-behandlade patienter (7,0 %) fick diagnostik av uterus, jämfört med placebobehandlade patienter (2,7 %). Diagnostik av uterus utfördes

på ett större antal FABLYN-behandlade patienter på grund av vaginal blödning (vilket förordnats i protokollet) och asymtomatiska endometriefynd (t.ex. misstänkt uteruspolypp, endometrietjocklek).

Effekter på bröstvävnad:

Under de 5 år som PEARL-studien pågick (med 8 556 patienter) minskade FABLYN, i jämförelse med placebo, risken för invasiv bröstcancer med 85 % (placebo: 20 (0,7 %), FABLYN 3 (0,1 %); HR 0,15 (KI 0,04; 0,50)), risken för bröstcancer totalt sett med 79 % (placebo: 24 (0,9 %), FABLYN: 5 (0,2 %); HR 0,21 (KI 0,08; 0,55)), risken för östrogenreceptor (ER)-positiv invasiv bröstcancer med 83 % (placebo: 18 (0,7 %), FABLYN: 3 (0,1 %); HR 0,17 (KI 0,05; 0,57)) och risken för östrogenreceptor (ER)-positiv bröstcancer med 81 % (placebo: 21 (0,8 %), FABLYN: 4 (0,1 %); HR 0,19 (KI 0,07; 0,56)). FABLYN har ingen effekt på risken för ER-negativ bröstcancer eller ER-negativ invasiv bröstcancer. Dessa observationer stödjer slutsatsen att lasofoxifen inte har någon egen östrogen agonistverkan på bröstvävnad.

Effekter på lipidmetabolism och kardiovaskulär risk:

Effekten av FABLYN på lipidprofilen undersöktes i en 3-årig substudie till PEARL-studien; substudien inkluderade 1 014 postmenopausala kvinnor. I jämförelse med placebo sänkte FABLYN markant total kolesterol, LDL-kolesterol, LDL-associerat apolipoprotein B-100 och högsensitivt C-reaktivt protein (medelförändringar -10,4 %, -15,8 %, -11,8 % respektive -12,5 %). Inga signifikanta förändringar, jämfört med placebo, sågs för HDL-kolesterol eller VLDL-kolesterol. Statistiskt signifikanta höjningar sågs för apolipoprotein A-1, vilket associeras med HDL-kolesterol, och serumtriglycerider (medelförändringar mot placebo 6,1 % respektive 4,9 %).

Efter 5 år var för den totala studiepopulationen (N = 8 556) incidensen av större koronara händelser, inklusive koronar mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt, ny ischemisk hjärtsjukdom, sjukhusvård på grund av instabil angina samt revaskulariseringsbehandlingar, signifikant lägre. Det inträffade 0,51 händelser per 100 patientår hos FABLYN-behandlade patienter, jämfört med 0,75 händelser per 100 patientår hos placebobehandlade patienter (HR 0,68; 95 % KI 0,50; 0,93, p = 0,016). I samma studie sågs efter 5 år ingen ökad risk för stroke, inklusive hemorragisk, ischemisk, embolisk stroke, ospecificerad typ av stroke och övergående ischemiska attacker, hos de patienter som behandlats med FABLYN. Det inträffade 0,48 händelser per 100 patientår i placebogruppen och 0,36 händelser per 100 patientår bland de FABLYN-behandlade patienterna (HR = 0,75; 95 % KI 0,51; 1,10, p = 0,140).

Effekter på vulva- och vaginal atrofi (VVA):

Effekten av FABLYN vid behandling av VVA undersöktes i två 12-veckors Fas 3 studier på postmenopausala kvinnor med måttliga eller svåra tecken och symtom på VVA, oavsett osteoporosstatus (involverande 889 patienter). I båda studierna minskade FABLYN svårighetsgraden för patientens mest besvärliga VVA-symtom vid studiestart, sänkte pH-värdet i vagina, sänkte andelen parabasala celler i vagina från mognadsindex (MI) och ökade andelen superficiella celler i vagina från MI. Likartade resultat för vaginalt pH och MI observerades i PEARL-studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lasofoxifens disposition har utvärderats hos 758 försökspersoner i konventionella kliniska farmakologiska studier. Farmakokinetiska data från över 2 000 postmenopausala kvinnor, inklusive patienter i utvalda kliniska prövningar avseende osteoporos, har bidragit till en populationsfarmakokinetisk analys.

Absorption:

Lasofoxifen absorberas långsamt från magtarmkanalen och maximala plasmakoncentrationer uppnås i genomsnitt cirka 6 timmar efter dosering. Intag av fettrik måltid förändrar inte lasofoxifens orala biotillgänglighet. FABLYN kan tas när som helst under dagen och oberoende av måltider och dryck.

Distribution:

Lasofoxifens skenbara distributionsvolym (V/F) hos postmenopausala kvinnor är cirka 1 350 liter.

Lasofoxifen binds i hög grad till proteiner i human plasma (>99 %). Lasofoxifen binds till både albumin och alfa-1-syraglykoprotein men påverkar inte bindningen av vare sig warfarin eller propranolol.

Metabolism:

Lasofoxifens biotransformation och disposition hos människa har fastställts efter peroral administrering av ¹⁴C-märkt lasofoxifen. Lasofoxifen metaboliseras i stor utsträckning hos människa. Fem metaboliska vägar för lasofoxifen har identifierats: direkt glukuronidering; direkt sulfation; hydroxylering vid fenyltetralindelen (med åtföljande konjugativ metabolism av katekolintermediärerna genom metylering och glukuronidering); oxidering vid pyrrolidinringen samt fenylhydroxylering. Tre metaboliter av lasofoxifen har detekterats i plasma: direkt glukuronidkonjugat, glukuronid av en hydroxylerad metabolit och metylerat katekol.

Bindningsaffiniteterna hos lasofoxifens främsta cirkulerande metaboliter var minst 31-faldigt och 18-faldigt mindre än dem hos lasofoxifen för östrogenreceptor-alfa respektive östrogenreceptor-beta, vilket tyder på att dessa metaboliter inte torde bidra till lasofoxifens farmakologiska aktivitet. Oxidering, genom flera cytokrom P450, inkluderande CYP2D6 och 3A4/5, och konjugering av lasofoxifen, är de två främsta mekanismerna för eliminering av lasofoxifen från den systemiska cirkulationen. Lasofoxifens skenbara orala clearance (CL/F) hos postmenopausala kvinnor är cirka 6,6 liter/timme.

Elimination:

Lasofoxifen har en halveringstid om cirka 6 dagar. Lasofoxifen och dess metaboliter utsöndras primärt i feces; med en mindre utsöndring i urin av material relaterat till aktiv substans. Efter peroral administrering av ¹⁴C-märkt lasofoxifen i lösning till människa återvanns cirka 72 % av den radioaktiva dosen efter 24 dagar (cirka 66 % i feces och 6 % i urin). Mindre än 2 % av den administrerade dosen återfanns i urin som oförändrat lasofoxifen.

Linjäritet/Icke-linjäritet :

Lasofoxifen uppvisar linjär farmakokinetik över ett brett dosområde efter en engångsdos (upp till 100 mg) och multipeldos (upp till 20 mg en gång dagligen). Lasofoxifens steady state-farmakokinetik överensstämmer med förväntningarna från dess farmakokinetik vid endoadministrering.

Vid steady state är lasofoxifens halveringstid hos postmenopausala kvinnor cirka 6 dagar, vilket ger små koncentrationssvängningar över doseringsintervallet på 24 timmar.

Barn:

Lasofoxifens farmakokinetik har inte utvärderats på barn.

Äldre:

Inga kliniskt viktiga skillnader har observerats i lasofoxifens farmakokinetik inom åldersspannet 40-80 år, baserat på resultaten från en populationsfarmakokinetisk analys. Ingen dosjustering av FABLYN är nödvändig för äldre patienter.

Ras:

I en populationsfarmakokinetisk analys av olika rasgrupper upptäcktes ingen märkbar skillnad i lasofoxifens farmakokinetik. Denna analys inkluderade 2 049 postmenopausala kvinnor; 85,5 %

kaukasier, 8,6 % latinamerikaner, 3,4 % asiater och 1,9 % afroamerikaner. Resultaten från en Fas 1-studie på japanska och kaukasiska kvinnor överensstämde med den populationsfarmakokinetiska analysen, och ingen märkbar skillnad i lasofoxifens farmakokinetik sågs hos dessa två populationer.

Kön:

Eftersom FABLYN endast är indicerat för användning på postmenopausala kvinnor har könets inverkan på lasofoxifens farmakokinetik inte utvärderats.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Lasofoxifen har undersökts, som engångsdos om 0,25 mg, på friska försökspersoner och försökspersoner med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Lasofoxifenexponeringen i plasma var ungefär densamma hos friska försökspersoner som hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A) och var blygsamt förhöjd (38 %) hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B), jämfört med friska försökspersoner. Dessa skillnader anses inte kliniskt relevanta. Ingen dosjustering för FABLYN behövs för patienter med lätt eller måttlig leverinsufficiens. Försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Eftersom mindre än 2 % av lasofoxifen återfinns i urin som oförändrad aktiv substans har ingen studie utförts på försökspersoner med njurinsufficiens. I en populationsfarmakokinetisk analys sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i lasofoxifens farmakokinetik mellan postmenopausala kvinnor med så lågt uppskattat kreatininclearance som 32 ml/minut och dem med normalt kreatininclearance. Ingen dosjustering för FABLYN behövs för patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lasofoxifen visade ingen gentoxicitet i de tester som genomförts. I 2-års karcinogenicitets studier som utförts på råttor (≥ 1 mg/kg/dag; 7 gånger högre systemisk exponering än efter en dos om 0,5 mg/dag till människa, baserat på plasma-AUC), noterades en ökad incidens av renala tubulära adenom och karcinom hos hanrättor och granulosa celltumörer i äggstockarna hos honrättor. I den motsvarande 2-års studien hos möss (≥ 2 mg/kg/dag, mindre systemisk exponering än efter en dos om 0,5 mg/dag till människa, baserat på plasma-AUC), noterades en ökad incidens av binjurebarkadenom och binjurebarkkarcinom, interstitiella celltumörer i testikeln, benigna och maligna äggstockstumörer och benigna glandulära polyper i livmodern. Även om alla dessa tumörer anses bero på specifika hormonmekanismer hos gnagare, är deras relevans för människor för närvarande okända. Baserat på 3- och 5-års humandata i kliniska prövningar, var incidensen av cancer under behandling med lasofoxifen inte högre än för placebo.

Lasofoxifen var inte teratogent hos råttor upp till en dos av 10 mg/kg (cirka 53 gånger AUC-värdet hos människa) eller kanin upp till en dos av 3 mg/kg (under nivån för systemisk exponering hos människa). Ökad incidens av imperforerad anus, hypoplastisk svans, ödem och veck i extremiteter har noterats i fetus hos dräktiga rättor som erhållit en dos av 100 mg/kg (cirka 400 gånger AUC-värdet hos människa) och associerades med ökad embryo-fetal dödlighet och generella svårigheter att utvecklas. I fertilitetsstudier som utförts med lasofoxifen på råttor sågs små effekter på handjurets fortplantningsförmåga vid ≥ 10 mg/kg/dag (cirka 42 gånger AUC-värdet hos människa), vilket visade sig genom minskningar i kopulationsindex, implantationsställen och foster. Reducerad fertilitet samt ökad pre- och postimplantationsförlust som ledde till minskad kullstorlek och förlängd dräktighet observerades hos djurhonor som fick $\geq 0,01$ mg/kg/dag (under nivån för systemisk exponering hos människa). I en prenatal och postnatal studie på råttor med $\geq 0,01$ mg/kg/dag av lasofoxifen fördröjdes och/eller avbröts nedkomsten och dödligheten hos avkomman vid födseln ökade. Tidpunkterna för utvecklingen förändrades också och tillväxten minskade. Totalt sett överensstämmer de effekter på reproduktion och utveckling som observerats hos djur med SERM-klassen av läkemedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos, vattenfri

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Tablethölje:

Para-orange (E110)

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

FABLYN filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar av PVC med baksida av aluminiumfolie eller i HDPE-burkar med polyeten/aluminiumfolie-fodrade barnsäkra polypropenlock.

Blisterförpackningar med 7, 28 eller 30 tabletter och burkar med 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH

Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

24 februari 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Ej relevant

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Tyskland

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Innehavaren av godkännandet av försäljning måste säkerställa, före lansering, att hälso- och sjukvårds personal som kan förskriva FABLYN eller ordinera gynekologiskt ultraljud till patienter som behandlas med FABLYN, har fått tillgång till ett riskminimerings utbildningsprogram.

Programmet ska finnas i både elektronisk och tryckt form, och dessa ska vara identiska vad gäller innehåll.

Materialet ska finnas tillgängligt på följande sätt:

- web-baserat
- på CD
- tryckt på papper

Programmet ska innefatta följande huvudbudskap:

- FABLYN ökar risken för venös tromboembolism (VTE).
- De rekommenderade tillvägagångssätten för att minimera risken för venös tromboembolism baserade på produktresumén, inklusive kontraindikation för FABLYN hos patienter med en pågående eller en tidigare historia av VTE.
- FABLYN orsakar morfologiska förändringar, särskilt cystisk atrofi av endometriet. Detta resulterar i ökad endometrial medeltjocklek.
- Baserat på kliniska prövningar, är de morfologiska förändringarna benigna och kräver inte vidare utredning om inte vaginal blödning förekommer.
- Hänvisning till officiella internationella riktlinjer relevanta för övervakning av livmodern.
- Behovet av att avbryta behandling med FABLYN och utreda när oförklarlig livmoderblödning inträffar.

Programmet ska omfatta den fullständiga texten av produktresumén.

Innehavaren av godkännandet av försäljning ska också tillhandahålla utbildningsprogram för patologer. Detta program ska fokusera på tolkningen av endometriala biopsier hos kvinnor som behandlas med FABLYN. Detta program måste vara i linje med officiella internationella riktlinjer och stödjas av belägg i publicerade medicinska tidskrifter.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

System för farmakovigilans

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet av försäljning har förbundit sig att utföra de studier och de ytterligare farmakovigilansaktiviteter som beskrivs i planen för farmakovigilans, enligt överenskommelse i version 1.4 av riskhanteringsplanen presenterad i modul 1.8.2 av Ansökan om Godkännande för Försäljning och eventuella påföljande, av CHMP beslutade, uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan, enligt CHMP riktlinjer för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk, skall inlämnas samtidigt som nästa PSUR.

Dessutom skall en uppdaterad riskhanteringsplan inlämnas:

- Om ny information har erhållits som kan påverka gällande säkerhetsspecifikation, farmakovigilansplan eller riskminimeringsaktiviteter
- Inom 60 dagar efter att en betydelsefull (farmakovigilans eller riskminimering) milstolpe har nåtts
- På begäran av EMEA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIFACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING (30 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller lasofoxifentartrat, motsvarande 500 mikrogram lasofoxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Säkerhetsförsluten förpackning.

Använd inte innehållet om förpackningen har öppnats.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FABLYN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING (7 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller lasofoxifentartrat, motsvarande 500 mikrogram lasofoxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Säkerhetsförluten förpackning.

Använd inte innehållet om förpackningen har öppnats.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FABLYN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BURK (90 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller lasofoxifentartrat, motsvarande 500 mikrogram lasofoxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Säkerhetsförsluten förpackning.

Använd inte innehållet om förpackningen har öppnats.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FABLYN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING (28 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller lasofoxifentartrat, motsvarande 500 mikrogram lasofoxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Säkerhetsförsluten förpackning.

Använd inte innehållet om förpackningen har öppnats.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FABLYN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

90 filmdragerade tabletter

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 7 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eberth

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

Mån

Tis

Ons

Tor

Fre

Lör

Sön

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER- 30 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eberth

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER- 28 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter

lasofoxifen

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eberth

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

Mån

Tis

Ons

Tor

Fre

Lör

Sön

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

FABLYN 500 mikrogram filmdragerade tabletter lasofoxifen

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad FABLYN är och vad det används för
2. Innan du tar FABLYN
3. Hur du tar FABLYN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur FABLYN ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD FABLYN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

FABLYN används för att behandla benskörhet hos kvinnor efter menopaus (s.k. postmenopausal osteoporos), då kvinnor lätt drabbas av benbrott, särskilt i ryggrad, höfter och handleder. FABLYN tillhör en grupp av läkemedel som kallas selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM-medel).

Hos kvinnor med postmenopausal osteoporos minskar FABLYN risken för fraktur både i ryggraden (s.k. vertebrala frakturer) och i andra delar av kroppen (s.k. icke-vertebrala frakturer), men inte höftfrakturer.

2. INNAN DU TAR FABLYN

Ta inte FABLYN

- om du är allergisk (överkänslig) mot lasofoxifen eller mot något av övriga innehållsämnen i FABLYN.
- om du behandlas eller nyligen har behandlats för blodproppar t.ex. i benen, lungorna eller i ögonen (djup ventrombos, lungemboli eller retinal ventrombos).
- om du har en vaginal blödning. Då måste din läkare undersöka dig **innan du påbörjar behandling**
- om du fortfarande kan få barn.
- om du är gravid eller om du ammar.

Var särskilt försiktig med FABLYN

- **om du är orörlig under en tid**, t.ex. i behov av att läggas in på sjukhus eller av att vara sängliggande för att tillfriskna efter en operation eller sjukdom, eftersom risken för blodproppar (djup ventrombos, lungemboli eller retinal ventrombos) kan öka. **Din läkare kan eventuellt rekommendera dig att stoppa behandlingen minst 3 veckor före en sådan period.** Behandlingen med FABLYN kan återupptas så snart du återfått rörligheten och efter överenskommelse med läkaren.
- om du tar FABLYN och ska åka iväg på en längre resa. Försök då med jämna mellanrum gå omkring lite eller röra på benen och fötterna. Att sitta i samma ställning under en längre tid kan förhindra god blodcirkulation och kan öka din risk för blodpropp.

Det är osannolikt att FABLYN orsakar vaginal blödning. En vaginal blödning medan du tar FABLYN är därför oväntad. Om du får en vaginal blödning bör du få denna undersökt av din läkare.

Vid följande situationer kan detta läkemedel vara olämpligt för dig. **Tala med din läkare innan du börjar ta FABLYN:**

- om du har, eller har haft bröstcancer.
- om du utan känd orsak upplever något onormalt i bröstet.
- om du har en allvarlig leversjukdom.
- om du har en allvarlig njursjukdom.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Om du behandlas med östrogener eller hormoner kanske inte FABLYN är lämpligt för dig.

Intag av FABLYN med mat och dryck

FABLYN kan tas med eller utan mat och dryck.

Graviditet och amning

FABLYN är endast för kvinnor efter menopaus och får inte tas av kvinnor som fortfarande kan få barn.

Ta inte FABLYN under graviditet och amning, eftersom läkemedlet kan gå över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns inga studier som har undersökt effekterna på förmågan att köra bil och att använda maskiner.

FABLYN har ingen känd påverkan på din förmåga att köra bil eller att använda maskiner.

Viktig information om något(ra) innehållsämne(n) i FABLYN

FABLYN innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR FABLYN

Ta alltid FABLYN enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är en tablett varje dag.

Svälj tabletten hel. Du kan ta den med eller utan mat.

Om du vill kan du ta den tillsammans med lite vatten eller annan, valfri dryck.

Läkaren kan även råda dig att äta kalciumtabletter och D-vitamin när du tar FABLYN om det anses att ditt dagliga intag inte är tillräckligt.

Om du har tagit för stor mängd av FABLYN

Om du har tagit fler tabletter än du ska, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta FABLYN

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett och fortsätt sedan som vanligt.

Om du slutar att ta FABLYN

Sluta inte att ta FABLYN utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan FABLYN orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningar som har inträffat under studier har varit lindriga.

Dessa biverkningar kan förekomma med olika frekvenser, som definieras enligt följande:

- Mycket vanliga biverkningar: drabbar fler än 1 person av 10
- Vanliga biverkningar: drabbar 1 till 10 personer av 100
- Mindre vanliga biverkningar: drabbar 1 till 10 personer av 1000
- Sällsynta biverkningar: drabbar 1 till 10 personer av 10000
- Mycket sällsynta biverkningar: drabbar mindre än 1 person av 10000
- Ingen känd frekvens: frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Mycket vanliga biverkningar

- muskelkramp

Vanliga biverkningar

- värmevallningar
- förstoppning
- tryck i nedre delen av buken
- flytning från underlivet
- kraftiga svettningar

Mindre vanliga biverkningar

- urinvägsinfektion, brännande känsla när man kissar, urinträngningar, urininkontinens
- buksmärta eller tryck i buken, värk i rygg, nacke, leder eller bröstorg
- trötthet, onormal eller kraftig blödning (oftast från näsan)
- diabetes (typiska symptom är kraftig törst, täta urinerings)
- brännande känsla, yrsel, domning, nedsatt minne, nedsatt eller delvis förlust av rörelseförmågan i armar eller ben, huvudvärk, restless legs-syndrom (oemotståndligt behov att röra på benen för att stoppa en obekvämlig eller obehaglig känsla)
- onormala eller oregelbundna hjärtslag, snabba hjärtslag

- svullna händer, armar, fötter eller ben, eller värk
- hosta, andningssvårigheter, nästäppa, rinnande näsa
- muntorrhet, väderspänning (stor mängd luft eller gaser i mage eller tarmar), magont
- torra ögon, håravfall, hudutslag, nattliga svettningar, klåda, värmekänsla, viktuppgång
- stramhet i bröstet, ont i bröstet, underlivsblödning, underlivsklåda

Sällsynta biverkningar

- infektion i öron, ögon, andningsvägar eller hud, diarré, blod i avföringen
- ändrad aptit
- onormala drömmar, humörsvängningar
- yrsel, förändrad smak, kramper, migrän, svaghet i armar eller ben, ischias (smärta i nedre delen av ryggen, skinkan och/eller olika delar av ben och fötter, vanligen på ena sidan av kroppen)
- nedsatt syn, ögonont, klåda i ögonen, svullna ögonlock, röda ögon, öronont
- skador på läpparna, förändrade avföringsvanor, sväljsvårigheter, munsår, halsbränna, ont i munnen, ont i ändtarmen
- gulsot (gul hud och gula ögon), förändrade blodvärden för leverfunktionen
- torr hud, ovanlig hårstruktur, nagelproblem, hudutslag, mörkfärgad hud, förändrad form på fingrarna, hudskador
- smärta när man kissar, blod i urinen
- utsöndring från bröstet, knöl i bröstet, ont i underlivet, åderbräck
- minskad puls i ben, blåmärken

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR FABLYN SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister- eller burketikett och på kartongen efter ”Utg. dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad..

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lasofoxifen. Varje filmdragerad tablett innehåller lasofoxifentartrat, motsvarande 500 mikrogram lasofoxifen.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri laktos; mikrokristallin cellulosa; kroskarmellosnatrium; kolloidal vattenfri kiseldioxid; magnesiumstearat; para-orange (E110); hypromellos; laktosmonohydrat; titandioxid (E171) och triacetin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

FABLYN tabletter är triangulära, persikofärgade, filmdragerade tabletter, präglade med ”Pfizer” på ena sidan och ”OPR 05” på den andra sidan.

Tabletterna finns i blisterförpackning med 7, 28 eller 30 tabletter samt i burk med 90 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Tyskland.

Tillverkare: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Tyskland.

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning