

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа лазофоксифен тартарат (*lasofoxifene tartrate*), еквивалентен на 500 микрограма лазофоксифен (*lasofoxifene*).

Помощно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа 71,34 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Триъгълни филмирани таблетки с прасковен цвят, с вдлъбнато релефно означение "Pfizer" от едната страна и "OPR 05" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

FABLYN е показан за лечение на остеопороза при жени след менопауза с повишен риск от фрактури. Демонстрирано е статистически значимо намаляване на честотата на вертебралните и невертебралните фрактури, но не и на шийката на бедрената кост (вж. точка 5.1).

При определяне на избора на FABLYN или други терапии, включително естрогени, при жени след менопауза трябва да се обърне внимание на симптомите на менопаузата, ефектите върху тъканите на матката и гърдите и сърдечно-съдовите рискове и ползи (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни (жени след менопауза):

Препоръчителната доза е една таблетка от 500 микрограма дневно.

Таблетката може да бъде приемана по всяко време на деня, независимо от приема на храна и течности.

Ако дневният прием на калций и/или витамин D е недостатъчен, то те трябва да бъдат добавени към храната. Жените след менопауза се нуждаят средно от 1500 mg/ден йонизиран калций. Препоръчителният прием на витамин D е 400-800 IU дневно.

Деца и подрастващи под 18 години:

Няма показание за FABLYN при деца и подрастващи под 18-годишна възраст, тъй като този лекарствен продукт е за употреба само при постменопаузални жени. Следователно, безопасността и ефикасността не е проучвана (вж. точка 5.2).

Жени в старческа възраст (65 и повече години):

Не е необходимо коригиране на дозата при жени в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробна недостатъчност:

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на лазофоксифен не са оценявани при пациенти с чернодробна недостатъчност с функционален чернодробен тест > 1,5 ULN; следователно, FABLYN трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Бъбречна недостатъчност:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на лазофоксифен не са оценявани при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност; следователно, FABLYN трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Поради хроничния характер на болестния процес FABLYN е предназначен за дългосрочна употреба (вж. точка 5.1).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сегашна или минала анамнеза за венозен тромбоемболизъм, включително дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза на ретиналната вена.

Неизяснено маточно кръвотечение.

Бременност и кърмене: FABLYN е предназначен за употреба само при жени след менопауза. Не трябва да се приема от жени в детородна възраст, бременни и кърмещи жени (виж точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В клинични проучвания лекуваните с FABLYN жени са имали повишен риск от венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболизъм) в сравнение с тези на плацебо. Могат да настъпят и други венозни тромбоемболични събития. Едно по-леко събитие-повърхностен тромбофлебит- също се съобщава по-често с FABLYN в сравнение с плацебо. Съотношението риск-полза трябва да се има предвид при пациенти с повишен риск от венозен тромбоемболизъм, независимо от етиологията (вж. точки 4.3 и 4.8). Тъй като имобилизацията повишава риска от венозен тромбоемболизъм независимо от лечението, FABLYN трябва да се спре най-малко 3 седмици преди и по време на продължителна имобилизация (напр. възстановяване след операция, продължителен постелен режим), а лечението трябва да се възобнови само след пълно възстановяване на подвижността на пациента. Освен това жени, приемащи FABLYN, трябва да бъдат съветвани периодично да се раздвижват по време на продължително пътуване.

Всяко необяснимо маточно кръвотечение трябва да бъде изследвано като клинично показано. Групите, приемащи FABLYN и приемащи плацебо, са имали сходна честота на ендометриална хиперплазия и ендометриален рак (вж. точка 5.1).

Лазофоксифен е свързан с доброкачествени ендометриални ефекти. При някои пациенти те включват леко увеличаване на честотата на вагинално кръвотечение, както и ендометриална кистозна промяна, която се вижда с ултразвук, и хистологично доказана доброкачествена кистична атрофия (вариант на атрофичния ендометриум). Тези кистични находки допринасят за увеличаване с приблизително 1,5 mm на средната дебелина на ендометриума. Вследствие на тези доброкачествени ефекти повече лекувани с FABLYN пациенти, са имали диагностична маточна процедура в сравнение с пациентите на плацебо в проучването PEARL (вж. точка 5.1). Въпреки това в клиничната практика тези доброкачествени находки не налагат допълнителна оценка при жени без вагинално кръвотечение (в съответствие с указанията за жени след менопауза), тъй като рискът от диагностични маточни процедури при асимптомни жени надвишава всички ползи. Патолозите трябва да бъдат уведомени относно анамнезата за прием на лазофоксифен, когато правят оценка на ендометриалната хистология, за да се гарантира точна диагноза за доброкачествена кистична атрофия, когато има такава.

Едновременната употреба на FABLYN и системна естрогенна или хормонална терапия не е проучена и следователно не се препоръчва.

FABLYN не е проучен при жени с минала анамнеза за рак на гърдата. Липсват данни за неговата едновременна употреба с продукти, използвани при лечението на ранен или напреднал рак на гърдата. По тази причина FABLYN трябва да се използва за лечението на остеопороза само след като лечението за рак на гърдата, включително адювантната терапия, е завършено.

Всяко неизяснено изменение на гърдата, настъпващо по време на терапия с FABLYN, трябва да бъде изследвано. FABLYN не премахва риска от рак на гърдата (вж. точка 5.1).

FABLYN може да увеличи честотата на горещите вълни и не е ефективен за намаляване на горещите вълни, свързани с естрогенен дефицит. При някои асимптомни пациенти може да се появят горещи вълни при започване на терапия.

Ограничени клинични данни дават основание да се смята, че при пациенти с анамнеза за хипертриглицеридемия ($>5,6$ mmol/l), индуцирана от перорални естрогени, лазофоксифен може да е свързан със значително повишение на серумните триглицериди. При пациенти с такава лекарствена анамнеза трябва да се мониторира серумните триглицериди, когато приемат лазофоксифен.

Лазофоксифен се свързва в значителна степен с протеините, елиминира се главно чрез метаболизъм и е много вероятно да премине ентерохепатална циркулация (виж точка 5.2). Безопасността и ефикасността на FABLYN не са оценявани при пациенти с функционален чернодробен тест $> 1,5$ ULN; следователно, FABLYN трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Безопасността и ефикасността на FABLYN не са оценени при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност; следователно, FABLYN трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (виж точка 4.2 и точка 5.2).

FABLYN съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на отсъствието на клинично значими ефекти на холестирамин (анионообменна смола), флуконазол (инхибитор на CYP2C9), кетоконазол (инхибитор на CYP3A4/5) и пароксетин

(инхибитор на CYP2D6) върху фармакокинетиката на лазофоксифен е малко вероятно други анионообменни смоли и други инхибитори на тези CYP изоформи да предизвикат клинично значими промени в експозицията на FABLYN, поради което не се изисква промяна в дозата.

Клирънсът на лазофоксифен може да бъде повишен при пациенти, хронично лекувани с индуктори на CYP3A4 и уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазите (напр. фенитоин, карбамазепин, барбитурати и жълт кантарион), което води до намалени равновесни концентрации и може да доведе до намалена ефикасност.

Кетоконазол Мощният инхибитор на CYP3A4/5 кетоконазол увеличава системната експозиция на лазофоксифен с 20%, което не се счита за клинично значимо.

Пароксетин - Мощният инхибитор на CYP2D6 пароксетин увеличава системната експозиция на лазофоксифен с 35%, което не се счита за клинично значимо.

Инхибитори на протонната помпа – Данни за ефекта от едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа (ИПП) с лазофоксифен не са налични; затова употребата на тези продукти с лазофоксифен трябва да се обмисли внимателно.

В клинични проучвания лазофоксифен не променя метаболизма на декстрометорфан (субстрат на CYP2D6) и хлорзоксазон (субстрат на CYP2E1) или фармакокинетиката на варфарин (субстрат на CYP2C9), метилпреднизолон (субстрат на CYP3A4) или дигоксин (субстрат на MDR1 P-гликопротеин). Следователно е малко вероятно FABLYN да променя фармакокинетиката на лекарствени продукти, клирънсът на които се осъществява чрез метаболизъм през тези CYP изоформи или се транспортират чрез MDR1 P-гликопротеин.

Варфарин - Лазофоксифен няма ефект върху фармакокинетиката на R- и S-варфарин. Средните стойности за AUC на международното нормализирано отношение (international normalized ratio, INR) и максималната стойност на INR след приложение на единична доза варфарин с лазофоксифен са приблизително с 8% и съответно 16% по-ниски, отколкото след самостоятелно приложение на варфарин. Тези промени не се считат за клинично значими.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

FABLYN е предназначен за употреба само при жени след менопауза. FABLYN не трябва да се приема от жени в детеродна възраст (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни за употребата на лазофоксифен при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Не се знае дали лазофоксифен се екскретира в кърмата при хора. Проучвания при животни са показали екскреция на лазофоксифен в млякото. Следователно клиничната му употреба при кърмещи жени не се препоръчва. FABLYN не трябва да се използва по време на кърмене.

Кърмене

FABLYN е предназначен за употреба само при жени след менопауза. FABLYN не трябва да се приема по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не се знае дали лазофоксифен се екскретира в кърмата при хора. Проучвания при животни са показали екскреция на лазофоксифен в млякото.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Не е известно FABLYN да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на FABLYN при лечението на остеопороза е проучено в голямо (8 556 пациенти), двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано многонационално проучване Фаза 3 за фрактури (проучването PEARL). Продължителността на лечението при жени след менопауза е била 60 месеца, 2 852 са били рандомизирани да получават FABLYN и 2 852 са били рандомизирани да получават плацебо.

Терапията е била прекратена поради нежелана лекарствена реакция при 12,9% от жените, лекувани с FABLYN, и 12,3% от жените, лекувани с плацебо.

Венозен тромбоемболизъм: Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, свързана с FABLYN, е ВТЕ (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза на ретиналната вена). През 5-годишен период на проследяване 37 жени, лекувани с FABLYN (1,3% или 2,90 на 1000 пациентогодини), са имали ВТЕ в сравнение с 18 жени, лекувани с плацебо (0,6% или 1,41 на 1000 пациентогодини), а съотношението на рисковете е било 2,06 (95% CI: 1,17, 3,61).

Както при други селективни естроген-рецепторни модулатори (SERM), наблюдавано е слабо понижаване (приблизително 4%) на броя на тромбоцитите и при пациентите, лекувани с лазофоксифен в PEARL.

Чести нежелани реакции, за които се счита, че са свързани с терапия с FABLYN, са мускулни спазми, горещи вълни и вагинална секреция. Мускулни спазми са настъпили при около един от 9 пациента. Горещи вълни са настъпили при около 1 от 11 пациента и най-често се съобщават през първите 6 месеца от лечението. Вагинална секреция е настъпила при около един от 26 пациента.

Безопасността на FABLYN при лечението на остеопороза е оценена в плацебо контролирано проучване фаза 2 при жени от Япония, Корея и Тайван. Продължителността на лечението при жени след менопауза е била 12 месеца, 124 са лекувани с FABLYN и 125 с плацебо. Терапията е прекратена поради нежелана реакция при 3,2% от жените, лекувани с FABLYN, и при 8,0% от жените, лекувани с плацебо.

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в двете клинични проучвания за лечение на остеопороза, които са настъпили с честота, по-голяма от тази при плацебо.

Повечето от нежеланите реакции, настъпили по време на проучванията, са били леки и по принцип не са наложили прекратяване на терапията.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$). Във всички системно-органни класове и честоти нежеланите реакции са представени не по реда на намаляваща сериозност, а по азбучен ред.

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в плацебо контролирани клинични проучвания, за лечение на остеопороза при повече жени, лекувани с FABLYN, отколкото при жени, лекувани с плацебо

Инфекции и инфестации	
Нечести:	Вагинална кандидоза, вагинална инфекция, вулвовагинит, инфекция на пикочните пътища

<i>Редки:</i>	Бронхит, генитална кандидоза, дивертикулит, импетиго, инфекциозен артрит, лабиринтит, микоза, пиелонефрит, пиометра, фурункул, херпес симплекс офталмикус, целулит, цервицит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
<i>Нечести:</i>	Лейомиом на матката, фибром
<i>Редки:</i>	Доброкачествена неоплазма на гърдата, доброкачествен паратиреоиден туморфибром на гърдата, злокачествена чернодробна неоплазма, лейомиом, меланоцитен невус, мултиплен миелом, неоплазма, неоплазма на женската репродуктивна система, фибром на гърдата, хемангиом, хронична лимфоцитна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Нечести:</i>	Анемия, макроцитоза, тромбоцитопения
<i>Редки:</i>	Мегалобластна анемия, хипохромазия
Нарушения на имунната система	
<i>Редки:</i>	Сезонна алергия
Нарушения на ендокринната система	
<i>Редки:</i>	Хиперпаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Нечести:</i>	Захарен диабет
<i>Редки:</i>	Анорексия, захарен диабет тип 2, намален апетит, тетания, увеличен апетит, хипертриглицеридемия, хипоалбуминемия, хипофосфатемия
Психични нарушения	
<i>Редки:</i>	Патологични сънища, циклотимно нарушение
Нарушения на нервната система	
<i>Нечести:</i>	Главоболие, мозъчен инфаркт, синдром на неспокойните крака, усещане за парене
<i>Редки:</i>	Амнезия, болест на моторния неврон, деменция от Алцхаймеров тип, епилепсия, извратен вкус, ишиас, компресия на нерв, мигрена, мигрена с аура, намален вкус, нарушение на паметта, постурално замайване, пареза, пресинкоп, съдово главоболие, хидроцефалия
Нарушения на очите	
<i>Нечести:</i>	Сухота в очите
<i>Редки:</i>	Афакия, зрително смущение, конюнктивален кръвоизлив, конюнктивална хиперемия, макуларна дегенерация, нееднакви зеници, намалена зрителна острота, отлепване на ретината, оток на клепача, очен кръвоизлив, очен сърбеж, очна хиперемия, ретинопатия, сух кератоконюнктивит, съдово нарушение на ретината, хориоретинопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Редки:</i>	Дискомфорт в ушите, нарушение на вътрешното ухо, позиционен световъртеж
Сърдечни нарушения	
<i>Нечести:</i>	Палпитации, тахикардия
<i>Редки:</i>	Белодробно сърце, инсуфициенция на трикуспидалната клапа, кардиомегалия, надкамерни екстрасистолы, синусов арест, сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
<i>Чести</i>	Горещи вълни
<i>Нечести:</i>	Венозна стаза, дълбока венозна тромбоза, зачервяване, повърхностен тромбофлебит, тромбофлебит, флебит
<i>Редки:</i>	Аортна аневризма, артериална оклузивна болест, венозна тромбоза, венозна тромбоза на крайниците, емболизъм, интермитентна клаудикация, капилярно нарушение, кръвоизлив, лимфостаз, съдова стеноза, тромбоза, хематом
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	

<i>Нечести:</i>	Алергичен ринит, белодробен емболизъм, кашлица
<i>Редки:</i>	Белодробен гранулом, вазомоторен ринит, хронична обструктивна белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Чести:</i>	Констипация
<i>Нечести:</i>	Болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, гастрит, коремна болка, метеоризъм, синдром на дразнимото червосухота в устата
<i>Редки:</i>	Анална фисура, анален спазъм, дисфагия, дуоденална язва, дуоденит, езофагит, ингвинална херния, коремна болезненост, орална болка, ректален полип, ректална язва, стомашен полип, стомашен дискомфорт, улцеративен колит, хейлоза, хейлит, язви в устата
Хепато-билиарни нарушения	
<i>Нечести:</i>	Холелитиаза, чернодробна стеатоза
<i>Редки:</i>	Камък в жлъчните пътища, холецистит, хепатит, жълтеница, чернодробно нарушение
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Чести:</i>	Хиперхидроза
<i>Нечести:</i>	Холелитиаза, чернодробна стеатоза
<i>Редки:</i>	Ангионевротичен оток, генерализиран пруритус, кожно дразнене, кожна лезия, кожна хиперпигментация, кожен оток, макулопапуларен обрив, нокътно нарушение, реакции на фоточувствителност, розацея, суха кожа, патологична структура на косъма, сърбящ обрив, уртикария, чупливост на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
<i>Много чести:</i>	Мускулни спазми
<i>Нечести:</i>	Болка в гърба, болка в шията, болка в крайниците
<i>Редки:</i>	Артропатия, бурсит, бухалковидни пръсти, болка в челюстта, дактилит, екзостоза, кокцидиния (болка в опашната кост), костохондрит, контрактура на крайниците, мускулна контрактура, мускулни потрепвания, мускулно-скелетен дискомфорт, ревматоиден артрит, периартрит, скованост на ставите, синдром на ротаторния маншон, тендовагинит, хемартроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести:</i>	Инконтиненция на урина, ноктурия, позиви за уриниране, полакиурия, уретрално нарушение,
<i>Редки:</i>	Камък в пикочния мехур, нефросклероза, хиперкалциурия, нарушение на пикочните пътища, полип на пикочния мехур, уретрален кръвоизлив, хипертоничен пикочен мехур
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
<i>Чести:</i>	Вагинална секреция, вагинално нарушение, ендометриално нарушение, ендометриална хипертрофия* (дебелина на ендометриума чрез ехографско изследване), полип на матката, цистоцеле
<i>Нечести:</i>	Болки в гърдата, вагинален кръвоизлив, вагинален пролапс, вулвовагинален пруритус, генитална секреция, генитален кръвоизлив, ендометриална хиперплазия** (на базата на съобщение на изследователя), ерозия на шийката на матката, индурация на гърдата, колпоцеле, метрорагия, нарушение на гърдите при жени, пролапс на матката, ректоцеле, постменопаузална хеморагия, хидрометра, цервикално нарушение, цервикална дисплазия, цервикален полип
<i>Редки:</i>	Аденомиоза, болка на гърдното зърно, вагинална ерозия, вагинално възпаление, вагинална болка, варикозни вени на вулвата, генитален пруритус, киста на аднексите, конгестия на вагиналната стена, киста на фалопиевата тръба, маточен кръвоизлив, маточно образуване, нарушение на гърдното зърно, нарушение на вулвата, набъбване

	на гърдата, образуване на аднексите, разкъсване на перинеума, секреция от гърдата, сквамозна метаплазия на шийката на матката, увеличен клитор, фиброза на гърдата,
Вродени, фамилни и генетични нарушения	
<i>Редки:</i>	Венозна малформация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Чести:</i>	Неочаквано терапевтично повлияване
<i>Нечести:</i>	Гръдна болка, периферен оток, умора, чувство на горещина,
<i>Редки:</i>	Гръден дискомфорт, възпаление, образуване, оток, полипхипертермия, чувство на опиянение
Изследвания	
<i>Чести:</i>	Увеличена аспартат аминотрансфераза
<i>Нечести:</i>	Патологична цервикална намазка, увеличена аланин аминотрансфераза, увеличена кръвна захар, увеличени трансаминази, увеличено телесно тегло
<i>Редки:</i>	Кръв в урината, намален брой на тромбоцитите, намалена костна плътност, намален серумен албумин, намалени липопротеини с висока плътност, намален пулс на стъпалото, патологично рентгеново изследване на гръдния кош, патологична Т- вълна на електрокардиограмата, патологично ултразвуково изследване на яйчника, патологичен серумен креатинин, патологично ултразвуково изследване на гърдата, положителен тест за повърхностен антиген на хепатит В, увеличена 5' нуклеотидаза, увеличени серумни триглицериди, увеличена гама-глутамил трансфераза, увеличени липопротеини с ниска плътност
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
<i>Редки:</i>	Генитално увреждане, ексориация, увреждане на крайниците, увреждане на скелета, увреждане на меките тъкани, фрактура на гръбначния стълб, фрактура на гръдните прешлени, фрактура на зъб

* Ендометриална хипертрофия е термин от речника MedRA, който представлява ехографски находки за ендометриална дебелина.

** Случаите на ендометриална хиперплазия се базират по-скоро на съобщения на изследователите, отколкото на хистопатологични находки, и не са изисквали хистологично потвърждаване.

4.9 Предозиране

Не е описан нито един случай на предозиране с FABLYN.

Лазофоксифен е приложен на жени след менопауза в еднократни дози до 100 mg (200 пъти над препоръчителната единична доза) и многократни дози до 10 mg/ден (20 пъти над препоръчителната доза) за срок до една година без дозозависими сериозни нежелани ефекти.

Няма специфичен антидот на FABLYN. В случай на предозиране трябва да бъдат назначени общи поддържащи мерки въз основа на обективната и субективната симптоматика при пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективен естроген-рецепторен модулатор (SERM), АТС код: {not yet assigned}

Намаляването на естрогенните концентрации след менопауза или оваректомия води до ускорена костна загуба поради увеличен костен обмен, при което костната резорбция превишава костното образуване. Увеличеният костен обмен предизвиква ускорена костна загуба, тъй като компенсаторното увеличаване на костното образуване не е достатъчно да компенсира увеличената костна резорбция. При някои жени тези промени рано или късно ще доведат до намалена костна маса, остеопороза и увеличен риск от фрактури, особено на гръбначния стълб, шийката на бедрената кост и китката. Вертебралните фрактури са най-честият вид остеопоротични фрактури при жени след менопауза.

Лазофоксифен е SERM, чиито биологични действия до голяма степен са опосредствани чрез свързване с естрогенните рецептори. Това свързване води до активиране на някои естрогенни пътища и блокиране на други. Лазофоксифен предизвиква тъканни и клетъчноспецифични ефекти в естроген-чувствителни тъкани.

Клиничните данни показват, че FABLYN има естрогенopodoben агонистичен ефект върху костта, както и антагонистични ефекти върху гърдата. Ефектите на FABLYN върху костта се проявяват като намаляване на серумните и уринни концентрации на маркерите за костен обмен, увеличаване на костната минерална плътност (bone mineral density, BMD) и намаляване на честотата на фрактурите.

Ефекти върху скелета:

Костен обмен

В проучванията за лечение на остеопороза терапията с FABLYN е довела до последователно, статистически значимо потискане на костната резорбция и костното образуване, което намира отражение в промените на серумните и уринните маркери за костен обмен (напр. С-телопептид и маркери за костнообразуване: остеокалцин, N-терминален пропептид на проколаген тип 1 и костно-специфична алкална фосфатаза). Потискането на маркерите за костен обмен е било очевидно към 3-я месец и се е запазило през 36-месечния период на наблюдение в подпроучване на проучването PEARL.

Резултати на 5та година от голямо, мултинационално проучване за фрактури (PEARL)

Ефектите на FABLYN върху честотата на фрактурите (таблица 2) са били изследвани в продължение на 5 години. BMD и костните биомаркери при жени след менопауза с остеопороза са били изследвани в продължение на 3 години в проучването PEARL. Проучваната популация се е състояла от 8 556 жени след менопауза с остеопороза, определена по ниската BMD (BMD на вертебрални прешлени или на шийката на бедрената кост минимум 2,5 стандартни отклонения под средната стойност за здрави млади жени). Жените, включени в това проучване, са били на средна възраст 67 години (от 59 до 80) и среден срок след менопауза 20 години. Всички жени в проучването са получавали калций (1000 mg/ден) и витамин D (400-800 IU/ден).

Таблица 2: Честота на фрактурите при жени след менопауза в продължение на 5 години

	FABLYN	Плацебо	Редукция на относителния риск (95% CI) спрямо плацебо
Нови рентгенологично доказани вертебрални фрактури	n=2748 5,%	n=2744 9,%	41% ^a (28%, 52%)
Процент пациенти с нови фрактури			
Нова рентгенологично доказана вертебрална фрактура при пациенти с ≥ 1 фрактура в началото	n=778 8,7%	n=774 14,2%	42% ^b (21%, 57%)

на проучването			
Процент пациенти с нова фрактура			
Нова рентгенологично доказана вертебрална фрактура при пациенти без фрактура в началото на проучването	n=1970 4,4%	n=1970 7,4%	41% ^c (23%, 55%)
Процент пациенти с нова фрактура			
Невертебрални фрактури	n=2852 8,1%	n=2852 10,4%	24% ^d (9%, 36%)
Процент пациенти с невертебрални фрактури			
Всички клинични фрактури	n=2852 9,3%	n=2852 12,1%	25% ^e (12%, 36%)
Процент пациенти с клинична фрактура			
Съкращения: n= брой пациенти; CI = доверителен интервала $p < 0,0001$; b $p = 0,0004$; c $p = 0,0002$; d $p = 0,0020$; e $p = 0,0004$			

-Рентгенологично доказани вертебрални фрактури

FABLYN намалява значимо честотата на новите рентгенологично доказани вертебрални фрактури (изключващи влошаване на предишни фрактури) от 9,3% за плацебо на 5,6% за FABLYN (редукция на относителния риск = 41%, $p < 0,0001$). Това намаляване се наблюдава през първата година и се поддържа до края на 5-та година.

При жени с преобладаващи преди началото на проучването вертебрални фрактури FABLYN намалява значимо честотата на новите рентгенологично доказани вертебрални фрактури от 14,2% за плацебо на 8,7% за FABLYN (редукция на относителния риск = 42%, $p = 0,0004$). При жени без предшестващи вертебрални фрактури в началото на проучването честотата на новите рентгенологично доказани вертебрални фрактури намалява значимо от 7,4% за плацебо на 4,4% за FABLYN (редукция на относителния риск = 41%, $p = 0,0002$).

Значимо по-малък брой жени са претърпели многократни рентгенологично доказани вертебрални фрактури в групата с FABLYN спрямо групата на плацебо през 5-годишния период на лечение ($p < 0,0001$).

Значимо по-малък брой жени, лекувани с FABLYN, са получили умерени или тежки вертебрални фрактури (по скалата на Genant) в сравнение с жени, лекувани с плацебо (5,2% от жените, лекувани с плацебо, срещу 3,3% от жените, лекувани с FABLYN; $p = 0,0006$).

-Невертебрални фрактури

FABLYN намалява значимо честотата на невертебралните фрактури от 10,4% за плацебо на 8,1% за FABLYN (редукция на относителния риск = 24%, $p = 0,0020$). Това намаляване се наблюдава през първата година и се запазва през всичките 5 години. Намаляването на честотата на невертебралните фрактури се наблюдава и при жени след менопауза с тежка остеопороза (определена като изходен T-скор за BMD на лумбални прешлени ≤ -2.5 + обичайна фрактура или T-скор за BMD ≤ -3) ($p = 0,0183$).

-Всички клинични фрактури

FABLYN намалява значимо честотата на всички клинични фрактури от 12,1% за плацебо на 9,3% за FABLYN (редукция на относителния риск = 25%, $p = 0,0004$). Това намаляване се наблюдава през първата година и се запазва през всичките 5 години.

-Костна минерална плътност

В едно 3-годишно подпроучване на проучването PEARL (n=760) FABLYN е увеличил значимо BMD (в сравнение с плацебо) на лумбалните прешлени (3,3%), на бедрената кост като цяло (3,0%), на шийката на бедрената кост (3,3%), на големия трохантер (3,6%), на интертрохантерната област (2,6%), на триъгълника на Ward (5,9%) и на предмишницата (1,8%) на 3-та година. FABLYN е увеличил значимо и минералното съдържание на костите (BMC) на цялото тяло в сравнение с плацебо на 3-та година. Значимо увеличаване на BMD се наблюдава още на 3-я месец за лумбалните прешлени и бедрената кост като цяло.

Направен е анализ на пациентите, които са били насочени към техните лекари за обсъждане на лечение с алтернативен лекарствен продукт за остеопороза при установяване на един от следните показатели: а) $\geq 7\%$ загуба на BMD в областта на лумбалните прешлени или $\geq 10\%$ загуба на BMD в областта на шийката на бедрената кост на 12-ия месец; б) $\geq 11\%$ загуба на BMD в областта на лумбалните прешлени (LS) или $\geq 14\%$ загуба на BMD в областта на шийката на бедрената кост на 24-ия месец; в) ≥ 2 рентгенологични вертебрални фрактури в проучването на 24-ия месец. Тези насочвания са били значимо по-редки в групата с FABLYN (0,9%), отколкото в групата на плацебо (3,3%).

Резултати от едногодишно проучване при пациенти от Азия

Ефектите на FABLYN върху BMD при жени след менопауза от Япония, Корея и Тайван с остеопороза са били също изследвани в едногодишно, рандомизирано, плацебо контролирано, двойно-сляпо проучване за лечение на остеопороза. Проучената популация се е състояла от 497 жени с остеопороза, определена чрез ниска вертебрална BMD (Т-скор ≤ 2.5). Жените в това проучване са били на средна възраст 63 години (от 44 до 79) и средно време след настъпването на менопауза 13 години. Всички жени в проучването са получавали калций (600-1200 mg/ден) и витамин D (400-800 IU/ден).

В това проучване FABLYN е увеличил значимо вертебралната и бедрената (общо бедрена кост и всички съставни части на бедрената кост) BMD с 2 до 4%. Той е намалил и маркерите за костен обмен.

Костна хистоморфометрия

Костта, образувана по време на двугодишното приложение на лазофоксифен, е с нормални качества. За оценка на качеството на костта са взети костни биопсии от 71 от жените след менопауза, включени в проучванията за BMD след двугодишно лечение. Не се установяват данни за остеомалация, костномозъчна фиброза, клетъчна токсичност, ембрионална костна структура (woven bone) или други аномалии, засягащи качеството на костта след лечение с лазофоксифен.

Ефекти върху ендометриума:

Следните резултати за ефектите на FABLYN върху ендометриума през 5-годишната експозиция се съобщават от проучването PEARL.

Не се установява разлика между лекуваните с FABLYN и лекуваните с плацебо жени в честотата на ендометриалния карцином и ендометриалната хиперплазия.

Лазофоксифен може да бъде свързан с доброкачествени ендометриални ефекти: ендометриална кистична промяна, наблюдаваща се с ултразвук, и хистологично доброкачествена кистична атрофия (вариант на атрофичния ендометриум), допринасящи за увеличаване на дебелината на ендометриума с приблизително 1,5 mm. В клиничната практика тези доброкачествени находки не

налагат допълнителни изследвания при жени без вагинално кръвотечение в съответствие с указанията за жени след менопауза (вж. точка 4.4).

Честотата на ендометриалната кистична промяна и ендометриалната дебелина е била анализирана в подгрупа от проучваната популация (298 пациенти) чрез ежегодно трансвагинално ултразвуково изследване (TVU) за период от 3 години. Сред лекуваните с плацебо жени честотата на кистичната промяна е била 1,9% за периода от 3 години, докато сред лекуваните с FABLYN жени честотата е била 20,4%. Всички хистологични находки са били доброкачествени. При лекуваните с плацебо жени е настъпило средно намаляване на дебелината на ендометриума спрямо изходните стойности с 0,7 mm за период от 3 години, докато при лекуваните с FABLYN жени е настъпило средно увеличение с 1,4 mm. Увеличението е отчетено на 12-я месец и не е претърпяло значимо увеличение до края на 3-годишния период. В някои случаи е било наблюдавано спонтанно обратно развитие на тези находки при продължаване на лечението.

При всички жени с неотстранена матка хистологично доброкачествени ендометриални полипи се съобщават при 34 от 2 302 (1,5%) жени, лекувани с FABLYN, срещу 18 от 2 309 (0,8%) жени, лекувани с плацебо. При подгрупа от проучваната популация, за която е планирана ендометриална хистология (1 080 пациенти) с TVU на края на 3-та година, хистологично доброкачествени ендометриални полипи се съобщават при 20 от 366 (5,5%) жени, лекувани с FABLYN, и 12 от 360 (3,3%) жени, лекувани с плацебо.

Общата честота на вагинално кръвотечение е била ниска ($\leq 2,6\%$ във всички терапевтични групи). Вагинално кръвотечение се съобщава при 74 (2,6%) жени, лекувани с FABLYN, срещу 37 (1,3%) жени, лекувани с плацебо. Броят на пациентите, прекратяващи лечението в резултат на вагинално кръвотечение, е нисък [FABLYN: 4 (0,1%), плацебо: 0].

Броят на хистеректомиите в групата, лекувана с FABLYN (27/2302 пациенти, 1,2%), и групата на плацебо (24/2309 пациенти, 1,0%) е бил сходен. За оценяване на ефекта на FABLYN върху диагностичните утеринни процедури (т.е. хистероскопия, хистерография с инфузия на физиологичен серум, ендометриална биопсия, полипектомия или дилатация и кюретаж) е проведен анализ при жени без планово наблюдение с TVU (4055 пациенти). Повече пациенти, лекувани с FABLYN (7,0%), са имали диагностични процедури в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти (2,7%). Диагностичните маточни процедури са били проведени при по-голям брой лекувани с FABLYN пациенти поради вагинално кръвотечение (както изисква протоколът) и безсимптомни ендометриални находки (напр. подозрение за полипи на матката, ендометриално задебеляване).

Ефекти върху гърдата:

През 5-те години на голямото, многонационално проучване за лечение на остеопороза (включващо 8 556 пациенти) лечението с FABLYN, в сравнение с плацебо, е намалило риска от инвазивен рак на гърдата с 85% (HR 0.15, CI 0.04, 0.50), риска от всякакъв рак на гърдата е със 79% (HR 0.21; CI 0.08, 0.55), риска от позитивен за естрогенни рецептори (ER) инвазивен рак на гърдата с 83% (HR 0.17, CI 0.05, 0.57) и риска от позитивен за естрогенни рецептори (ER) карцином на гърдата с 81% (HR 0.19, CI 0.07, 0.56). FABLYN няма ефект върху риска от ER-негативен рак на гърдата. Тези наблюдения подкрепят извода, че лазофоксифен няма вътрешна естрогенна агонистична активност върху тъканите на гърдата.

Ефекти върху липидния метаболизъм и сърдечно-съдовия риск:

Ефектът на FABLYN върху липидния профил е оценен в 3-годишно подпроучване на проучването PEARL; подпроучването включва 1014 жени след менопауза. FABLYN е намалил значимо общия холестерол, LDL-холестерола, свързания с LDL аполипопротеин В-100 и високочувствителния С-реактивен протеин (средни промени, съответно, -10,4%, -15,8%, -11,8%, -12,5%) спрямо плацебо;

не са наблюдавани значими промени спрямо плацебо за HDL-холестерола или VLDL-холестерола. Статистически значимо увеличение е наблюдавано за аполипопротеин А-1, който е свързан с HDL-холестерола, и за серумните триглицериди (средни промени спрямо плацебо 6,1% и съответно 4,9%).

На 5-та година в цялата проучвана популация (N=8 556) честотата на големите коронарни събития, включително коронарна смърт, нефатален миокарден инфаркт, нова исхемична болест на сърцето, хоспитализация по повод на нестабилна ангина и реваскуларизационни процедури е била значимо по-ниска. Имало е 0,51 събития/100 пациентогодини за лекуваните с FABLYN пациенти в сравнение с 0,75 събития/100 пациентогодини при лекуваните с плацебо пациенти (HR 0,68; 95% CI 0,50, 0,93, $p = 0,016$). В същото проучване на 5-та година не е имало увеличаване на риска от инсулт, включително хеморагичен, исхемичен, емболичен инсулт, инсулт неуточнен тип и транзиторни исхемични атаки при лекувани с FABLYN пациенти. Имало е 0,48 събития/100 пациентогодини групата на плацебо и 0,36 събития/100 пациентогодини сред лекуваните с FABLYN пациенти (HR = 0,75; 95% CI 0,51, 1,10, $p = 0,140$).

Ефекти върху вулво-вагиналната атрофия (VVA):

Ефикасността на FABLYN при лечението на VVA е изследвана в две 12-седмични проучвания фаза 3 при жени след менопауза с умерени или тежки признаци на VVA, независимо от остеопоротичния статус (обхващащи 889 пациенти). И в двете проучвания се е намалила тежестта на най-обезпокоителния изходен симптом на VVA, намалило се е вагиналното pH, намалил се е процентът на вагиналните парабазални клетки съгласно матurationния индекс (MI) и се е увеличил процентът на вагиналните суперфициални клетки съгласно MI. Сходни резултати за вагиналното pH и MI са наблюдавани в проучването PEARL.

5.2 Фармакокинетични свойства

Диспозицията на лазофоксифен е била оценена при 758 индивиди в конвенционални клиникофармакологични проучвания. Фармакокинетични данни от над 2000 жени след менопауза, включително пациенти в избрани клинични проучвания за остеопороза, са допринесли за популационния фармакокинетичен анализ.

Абсорбция:

Лазофоксифен се резорбира бавно от стомашно-чревния тракт, като средно достига максимални плазмени концентрации приблизително 6 часа след приема. Приемането на храна с високо съдържание на мазнини не променя пероралната бионаличност на лазофоксифен. FABLYN може да се приема по всяко време на деня, независимо от приема на храна или течности.

Разпределение:

Явният обем на разпределение (V/F) на лазофоксифен при жени след менопауза е приблизително 1350 l.

Лазофоксифен е свързан във висока степен с протеините в човешката плазма (>99%).

Лазофоксифен се свързва не само с албумина, а и с α_1 -киселия гликопротеин, но не повлиява свързването на варфарин или пропранолол.

Метаболизъм:

Биотрансформацията и диспозицията на лазофоксифен при хора е определена след перорално приложение на лазофоксифен, белязан с ^{14}C . Лазофоксифен се метаболизира екстензивно при

хора. Пет пътя на метаболизация на лазофоксифен са идентифицирани при хора: директно глюкурониране, директно сулфатиране, хидроксилиране на фенилтетралиновото място (с последващ конюгативен метаболизъм на катехоловите междинни съединения чрез метилиране и глюкурониране), оксидиране при пирролидиновия пръстен, фенилхидроксилиране. В плазмата са намерени три метаболита на лазофоксифен: директният глюкурониден конюгат, глюкуронидът на един хидроксилиран метаболит и метилираният катехол.

Афинитетът за свързване на главните циркулиращи метаболити на лазофоксифен към алфа- и бета-естрогенните рецептори е поне 31 и съответно 18 пъти по-малък от този на лазофоксифен, което показва, че е малко вероятно тези метаболити да допринасят за фармакологичната активност на лазофоксифен. Оксидирането чрез многобройни изоформи на цитохром P450, включително CYP 2D6 и 3A4/5, и конюгирането на лазофоксифен са двата главни механизма на елиминиране на лазофоксифен от системната циркулация. Вероятният перорален клирънс (CL/F) на лазофоксифен при жени след менопауза е приблизително 6,6 l/час.

Елиминиране:

Лазофоксифен има полуживот приблизително 6 дни. Лазофоксифен и неговите метаболити се екскретират главно във фекалиите с незначителна компонента на екскреция с урината на продукт, сроден на активното вещество. След перорално приложение на белязан с ¹⁴C лазофоксифен в разтвор при хора приблизително 72% от радиоактивната доза се открива към 24-ия ден (приблизително 66% във фекалиите и 6% в урината). По-малко от 2% от въведената доза се открива в урината като непроменен лазофоксифен.

Линейност/нелинейност:

Лазофоксифен показва линейна фармакокинетика в широк интервал на дозиране след приложение на еднократна доза (до 100 mg) и многократна доза (до 20 mg веднъж дневно). Равновесната фармакокинетика на лазофоксифен съответства на очакванията от фармакокинетиката му при еднократна доза.

При равновесни концентрации полуживотът на лазофоксифен при жени след менопауза е приблизително 6 дни, което води до малки флуктуации на концентрациите през 24-часовия интервал на дозиране.

Деца:

Фармакокинетиката на лазофоксифен не е оценена в детска популация.

Старческа възраст:

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на лазофоксифен във възрастовия диапазон от 40 до 80 години, оценени на базата на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ. Не е необходимо коригиране на дозата на FABLYN при пациенти в старческа възраст.

Раса:

В популационен фармакокинетичен анализ не е установена доловима разлика във фармакокинетиката на лазофоксифен при различни расови групи. Този анализ включва 2049 жени след менопауза, включително 85,5% от кавказката раса, 8,6% латиноамериканки, 3,4% азиатки и 1,9% афро-американки. Резултатите от проучване фаза 1 при жени от Япония и от бялата раса

съответстват на данните от популационния фармакокинетичен анализ и не показват доловима разлика във фармакокинетиката на лазофоксифен при тези две популации.

Пол:

Тъй като FABLYN е показан за употреба само при жени след менопауза, не е правена оценка на ефекта на пола върху фармакокинетиката на лазофоксифен.

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

Лазофоксифен е бил проучен като единична доза от 0,25 mg при здрави доброволци и пациенти с лека или умерена чернодробна недостатъчност. Плазмената лазофоксифенова експозиция е била приблизително еднаква при здрави доброволци, както и при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас A) и леко увеличена (38%) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас B) в сравнение със здрави доброволци. Тези разлики не се считат за клинично значими. Не е необходимо коригиране на дозата на FABLYN при пациенти с лека или умерена чернодробна недостатъчност. Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не са проучени (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Тъй като по-малко от 2% от лазофоксифен се открива в урината под формата на непроменено активно вещество, не е проведено проучване при пациенти с бъбречна недостатъчност. В популационен фармакокинетичен анализ не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката на лазофоксифен между жени след менопауза с креатининов клирънс, намален до 32 ml/min, и тези с нормален креатининов клирънс. Не е необходимо коригиране на дозата на FABLYN при пациенти с лека или умерена бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лазофоксифен не е показал генна токсичност при нито една батерия от приложените тестове. В двугодишни проучвания за карциногенност, проведени при плъхове (≥ 1 mg/kg/ден; 7 пъти над системната експозиция след приложение на човешка доза от 0,5 mg/ден въз основа на плазмената AUC) е наблюдавана увеличена честота на бъбречен тубуларен аденом и карцином при мъжки екземпляри и гранулозни клетъчни тумори на яйчниците при женски екземпляри. В последващото двугодишно проучване при мишки (≥ 2 mg/kg/ден; под от системната експозиция след приложение на човешка доза от 0,5 mg/ден въз основа на плазмената AUC), няма увеличена честота на надбъбречен кортикален аденом и карцином, интерстинални клетъчни тумори на тестисите, бенигнени и малигнени тумори на яйчниците и бенигнени жлезисти полипи на матката. Като най-вероятна причина за всички наблюдавани туморни видове се разглежда специфичен за гризачите хормонален механизъм, макар че тяхното значение за хората засега е неизвестно. Въз основа на 3 и 5-годишни данни от клинични проучвания при хора честотата на рак по време на лечение с лазофоксифен не е по-висока, от тази при плацебо.

Лазофоксифен няма тератогенен ефект при плъхове в доза от 10 mg/kg (приблизително 53 пъти AUC при хора) или зайци в доза от 3 mg/kg (под нивото на системна експозиция при хора). При фетуси на бременни плъхове, приемали дози от 100 mg/kg (приблизително 400 пъти AUC при хора) наблюдаваната увеличена честота на неперфорирани анус, хипопластична опашка, оток и изкривени крайници е била свързана с повишена ембриофетална смъртност и генерализирана намалена преживяемост. В проучвания за плодовитост, проведени с лазофоксифен при плъхове, са настъпили слаби ефекти върху мъжката репродуктивна функция при доза ≥ 10 mg/kg/ден (приблизително 42 пъти AUC при хора), които се изразяват в намаление на копулационния индекс, имплантационните места и фетусите. При женски екземпляри, третирани с дози ≥ 0.01 mg/kg/ден

(под нивото на системна експозиция при хора), са наблюдавани намаляване на фертилитета и увеличаване на пред- и следимплантационните загуби, водещи до намален брой новородени и удължена бременност. В пренатално и постнатално проучване при плъхове лазофоксифен в доза $\geq 0,01$ mg/kg/ден е довел до закъсняване и/или разстройване на родовия процес, повишена смъртност на новородените животни, промяна в достигането на основните етапи на развитие и забавен растеж. Най-общо ефектите върху репродуктивните функции и развитието, наблюдавани при животни, съответстват на тези на препаратите от клас SERM.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза, безводна

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Сънсет жълт FCF алуминиев лак (E110)

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

FABLYN филмирани таблетки се доставят в PVC блистери с алуминиево фолио или бутилки HDPE с полипропиленови капачки с покритие от полиетиленово/алуминиево фолио, защитени срещу отваряне от деца.

Блистерни опаковки от 7, 28 или 30 таблетки и бутилки с 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

24 Февруари 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Неприложимо.

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35

D-89257 Illertissen

Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да осигури преди пускането на пазара предоставяне на достъп до обучителна програма за минимизиране на риска на всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват FABLYN или да назначават гинекологичен ултразвук на пациенти, лекувани с FABLYN.

Програмата трябва да бъде предоставена и на електронен, и на хартиен носител, които са идентични по отношение на съдържанието.

Програмните материали трябва да се предоставят по следните начини:

- Интернет
- На CD
- Принтирани на хартия

Програмата трябва да предава следните ключови послания:

- FABLYN повишава риска от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ).
- Подходът за минимизиране на риска от венозен тромбоемболизъм се базира на КХП, включително противопоказанието на FABLYN при пациенти с активен ВТЕ или с анамнеза за ВТЕ.
- FABLYN причинява морфологични промени, особено кистична атрофия на ендометриума. Това води до увеличение на средната дебелина на ендометриума.

- Въз основа на клиничните проучвания морфологичните промени, причинени от FABLYN са доброкачествени и не изискват допълнително изследване, освен ако не се появи вагинално течение.
- Препратки към достоверни международни ръководства, приложими за наблюдение на състоянието на матката.
- Нуждата от спиране на лечението с FABLYN и изследване, когато се появи необяснимо маточно кървене.

Програмата трябва да включва пълния текст на КХП.

ПРУ трябва да предостави също достъп до обучителна програма за патологии. Тази програма трябва да се фокусира върху интерпретацията на ендометриалната биопсия на жени, лекувани с FABLYN. Тя трябва да съответства на достоверни международни ръководства и да бъде подкрепена от доказателства, публикувани в признати медицински списания.

• ДРУГИ УСЛОВИЯ

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да проведе проучвания и допълнителни дейности за лекарствена безопасност, описани в плана за лекарствена безопасност, както е съгласувано във версия 1.4 от Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. от Заявлението за разрешаване за употреба, и всяка последваща актуализация на ПУР, както е съгласувано със СНМР.

Съгласно ръководството на СНМР за Системите за управление на риска за лекарствени продукти в хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подаде по същото време, когато се подава Периодичният доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- Когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност
- До 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизирането на риска)
- По искане на ЕМЕА

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

CARTON FOR BLISTER PACK (30 film-coated tablets)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен (lasofoxifene)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетки съдържа лазофоксифен тартарат, еквивалентен на 500 микрограма лазофоксифен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорална употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запечатана опаковка.

Не използвайте, ако кутията е отворена.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

FABLYN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

CARTON FOR BLISTER PACK (7 film-coated tablets)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен (lasofoxifene)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетки съдържа лазофоксифен тартарат, еквивалентен на 500 микрограма лазофоксифен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорална употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запечатана опаковка.

Не използвайте, ако кутията е отворена.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

FABLYN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

CARTON FOR BOTTLE PACK (90 film-coated tablets)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен (lasofoxifene)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетки съдържа лазофоксифен тартарат, еквивалентен на 500 микрограма лазофоксифен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорална употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запечатана опаковка.

Не използвайте, ако кутията е отворена.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

FABLYN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

CARTON FOR BLISTER PACK (28 film-coated tablets)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен (lasofoxifene)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетки съдържа лазофоксифен тартарат, еквивалентен на 500 микрограма лазофоксифен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 film-coated tablets

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорална употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запечатана опаковка.

Не използвайте, ако кутията е отворена.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/500/001

EU/1/08/500/002

EU/1/08/500/003

EU/1/08/500/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

FABLYN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

BOTTLE LABEL

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен

За перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 филмирани таблетки

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР - 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен (lasofoxifene)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eberth

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Пон

Вт

Ср

Чет

Пет

Съб

Нед

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР – 30 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен (lasofoxifene)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eberth

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР – 28 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки

лазофоксифен (lasofoxifene)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eberth

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Пон

Вт

Ср

Чет

Пет

Съб

Нед

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

FABLYN 500 микрограма филмирани таблетки лазофоксифен (lasofoxifene)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява FABLYN и за какво се използва
2. Преди да приемете FABLYN
3. Как да приемате FABLYN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате FABLYN
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА FABLYN И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

FABLYN се използва за лечение на остеопороза при жени след менопауза (постменопаузална остеопороза), при които има вероятност от счупване на кости, особено на гръбначния стълб, шийката на бедрената кост и китките. Този продукт принадлежи към група лекарства, наречени селективни естроген-рецепторни модулатори (SERM).

При жени с постменопаузална остеопороза FABLYN намалява риска както от фрактури на гръбначния стълб (фрактури на прешлените), така и негръбначни фрактури (невертебрални фрактури), но не и бедрени фрактури.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ FABLYN

Не приемайте FABLYN

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към лазофоксифен или към някоя от останалите съставки на FABLYN.
- ако в момента имате или преди сте имали кръвни съсиреци – тромби, например във вените, дробовете или очите (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм или тромбоза на вената на ретината).
- ако имате някакво вагинално кръвотечение. То трябва да бъде изследвано от Вашия лекар **преди започване на лечение.**
- ако все още можете да забременеете.
- ако сте бременна или кърмите.

Обърнете специално внимание при употребата на FABLYN

- **Ако трябва да бъдете неподвижна за известно време**, например необходимо е да постъпите в болница или трябва да сте на постелен режим, докато се възстановявате от

операция или болест, тъй като това може да увеличи Вашия риск от образуване на тромби (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм или тромбоза на вената на ретината). **Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете лечението най-малко 3 седмици преди това.** Лечението с FABLYN може да бъде започнато отново веднага щом възстановите Вашата подвижност и след консултация с Вашия лекар.

- Ако приемате FABLYN, трябва да се разхождате или да правите редовни упражнения с долните си крайници и стъпалата, когато пътувате на дълги разстояния. Това е необходимо, защото седенето продължително време в една поза може да попречи на добрата циркулация на кръвта и да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци.

Малко е вероятно FABLYN да причини вагинално кръвотечение. Затова всяко вагинално кръвотечение, докато приемате FABLYN, се счита за неочаквано. Причината за това трябва да се изясни от Вашия лекар.

Следват причини, поради които това лекарство може да не е подходящо за Вас. **Трябва да се посъветвате с Вашия лекар, преди да започнете да приемате FABLYN:**

- ако имате или сте имали рак на гърдата.
- ако получите някаква неясна аномалия на гърдата.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако имате тежко бъбречно заболяване.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Ако приемате естрогенна заместителна терапия (ERT) или хормонална заместителна терапия (HRT), FABLYN може да не е подходящ за Вас.

Прием на FABLYN с храни и напитки

FABLYN може да се приема с или без храна и течности.

Бременност и кърмене

FABLYN трябва да се приема само от жени след менопауза и не трябва да се приема от жени, които все още могат да забременяват.

Не приемайте FABLYN, ако сте бременна или кърмите, тъй като той би могъл да се излъчва в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

FABLYN няма известно влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на FABLYN

FABLYN съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него/нея, преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ FABLYN

Винаги приемайте FABLYN точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е една таблетка всеки ден.

Преглътнете таблетката цяла. Можете да я приемате с храна или без храна.

Ако желаете, може да я приемате с вода или други течности по избор.

Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате допълнително калций и витамин D, докато се лекувате с FABLYN, ако реши, че ежедневният Ви прием не е достатъчен.

Ако сте приели повече от необходимата доза FABLYN

Ако сте приели повече таблетки отколкото е необходимо, съобщете на Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете FABLYN

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Приемете следващата си таблетка и продължете както преди това.

Ако сте спрели приема на FABLYN

Трябва да се посъветвате с Вашия лекар преди да спрете да приемате FABLYN.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, FABLYN може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани лекарствени реакции, които са настъпили по време на проучвания, са били леки.

Тези нежелани реакции могат да се появят с определени честоти, които са определени както следва:

- Много чести нежелани реакции: засягат повече от 1 на 10 пациенти
- Чести: засягат 1 до 10 на 100 пациенти
- Нечести: засягат 1 до 10 на 1000 пациенти
- Редки: засягат 1 до 10 на 10 000 пациенти
- Много редки: засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти
- С неизвестна честота: честотата не може да бъде определена от наличните данни

Много чести нежелани реакции:

- Мускулни крампи

Чести нежелани реакции:

- Горещи вълни
- Запек
- Тежест в долната част на корема
- Влажлива секреция
- Прекомерно потене

Нечести нежелани лекарствени реакции:

- Инфекция на пикочните пътища, парене при уриниране, спешна нужда за уриниране, незадържане на урина
- Коремна болка или тежест, болка в гърба, врата, ставите или гърдния кош
- Умора, ненормално или прекомерно кръвотечение, обикновено от носа
- Диабет (прекомерна жажда, често уриниране)
- Усещане за парене, замайване, вкочаненост, нарушение на паметта, нарушение или частична загуба на движение на крайник, главоболие, синдром на неспокойните крака (непреодолимо желание за движение на долните крайници, за да се спрат неудобни или странни усещания)
- Ненормално или неравномерно биене на сърцето, увеличена сърдечна честота
- Подуване на дланите, ръцете, стъпалата или долните крайници, болка в долен крайник
- Кашлица, затруднено дишане, запушен нос, секреция от носа
- Сухота в устата, метеоризъм (прекомерно количество въздух или газове в стомаха или червата), стомашна болка
- Сухота в окото, косопад, кожен обрив, нощни изпотявания, сърбеж, чувство на топлина, наддаване на тегло
- Втвърдяване на гърдите, болка в гърдите, вагинално кръвотечение, генитален сърбеж

Редки нежелани лекарствени реакции:

- Инфекция на ухото, окото, дихателните пътища или кожата, диария, кръв в изпражненията
- Промяна в апетита
- Ненормални сънища, резки промени в настроението
- Замайване, променено вкусово усещане, припадъци, мигрена, слабост в горните или долните крайници, ишиас (болка, която се усеща в долната част на гърба, задните части и/или различни части на долния крайник и стъпалото, типично от едната страна на тялото).
- Нарушено зрение, болка в очите, очен сърбеж, подути клепачи, зачервяване на очите, болка в ухото
- Поражения на устните, промени в навиците за ходене по голяма нужда, затруднено преглъщане, язва в устата, киселини, болка в устата, болка в ануса
- Жълтеница (пожълтяване на кожата и очите), промени в кръвните проби за чернодробна функция
- Суха кожа, изтъняване на космите, нарушение на ноктите, кожен обрив, потъмняване на кожата, променена форма на пръстите, кожно поражение
- Болезнено уриниране, кръв в урината
- Секреция от гърдата, бучка на гърдата, влагалищна болка, разширена вена
- Намален пулс в краката, посиняване

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ FABLYN

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте FABLYN след срока на годност отбелязан върху Срокет на годност отговаря на последния ден от посочения месец..

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа FABLYN

- Активната съставка е лазофоксифен. Всяка филмирана таблетка съдържа лазофоксифен тартарат, еквивалентен на 500 микрограма лазофоксифен.
- Другите съставки са: лактоза, безводна; микрокристална целулоза; кроскармелоза натрий; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; сънсет жълт FCF, алуминиев лак (E110); хипромелоза; лактоза монохидрат; титанов диоксид (E171); триацетин.

Как изглежда FABLYN и какво съдържа опаковката

Таблетките FABLYN са триъгълни филмирани таблетки с цвят на праскова, маркирани с “Pfizer” от едната страна и “OPR 05” от другата.

Таблетките се предлагат в блистерни опаковки, съдържащи 7, 28 или 30 таблетки, и в бутилки, съдържащи 90 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба е Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, Германия.

Производител е Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Германия.

Дата на последно одобрение на листовката {MM/YYYY}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.