

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FYLREVVY 14,2 mg филмирани таблетки
FYLREVVY 18,9 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

FYLREVVY 14,2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 14,2 mg естетрол (estetrol) (като естетрол монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 42,9 mg лактоза монохидрат.

FYLREVVY 18,9 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 18,9 mg естетрол (estetrol) (като естетрол монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 37,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

FYLREVVY 14,2 mg филмирани таблетки

Филмираната таблетка е оранжева, с диаметър 6 mm, кръгла, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение с форма на капка от едната страна.

FYLREVVY 18,9 mg филмирани таблетки

Филмираната таблетка е жълта, с диаметър 6 mm, кръгла, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение с форма на капка от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на дефицит на естроген при жени в постменопауза с хистеректомия.

Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на дефицит на естроген при жени в постменопауза без хистеректомия с изминали поне 12 месеца от последната менструация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

FYLREVVY е продукт само с естроген.

Дозировка

Трябва да се приема една таблетка перорално веднъж дневно по едно и също време със или без храна, с малко количество вода.

Препоръчва се приложение без прекъсване.

При започване и за продължаване на лечението при симптоми на постменопауза, трябва да се приема най-ниската ефективна доза за най-кратък период (вж. също точка 4.4).

Жени с матка

Лечението трябва да се започне с FYLREVVY 14,2 mg. Ако отговорът е недостатъчен за облекчаване на симптомите, дозата може да се повиши до FYLREVVY 18,9 mg.

Прогестоген, който е одобрен като допълнително лечение към лечение с естроген, трябва да се приема без прекъсване.

Жени с хистеректомия

Трябва да се използва доза FYLREVVY 18,9 mg.

Освен ако няма предишна диагноза за ендометриоза, не се препоръчва добавяне на прогестоген при жени с хистеректомия.

Започване или промяна на лечението

При жени, които не приемат ХЗТ, или при жени, които преминават от ХЗТ само с естроген или от комбиниран ХЗТ продукт за продължителна употреба, лечението може да започне във всеки удобен ден. При жени, които преминават от режим на циклична или секвенциална ХЗТ, лечението трябва да започне в деня след завършване на предишния режим.

Пропуснат прием на таблетки

Ако е пропуснат прием на таблетка, тя трябва да се приеме възможно най-скоро. Ако са минали повече от 12 часа, лечението трябва да се продължи с прием на следващата таблетка без да се приема пропуснатата таблетка.

Пропускането на таблетки може да повиши вероятността от пробивно кървене или зацапване при жени с матка.

Чернодробно увреждане

Естетрол е противопоказан при жени с тежка степен чернодробно увреждане, докато показателите за чернодробна функция не се върнат до нормалните нива (вж. точка 4.3). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Естетрол не се препоръчва при жени с умерено или тежко бъбречно увреждане. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на естетрол в педиатричната популация за показанието ХЗТ при симптоми на дефицит на естроген при жени в постменопауза.

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на естетрол не са проучвани при жени, започващи лечение след 65-годишна възраст.

Не може да бъде направена препоръка за дозиране за тази популация.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Известен, предишен или подозиран рак на гърдата;
- Известен, предишен или подозиран злокачествен тумор, зависим от естроген (напр. рак на ендометриума);
- Генитално кръвотечение с неясен произход;
- Нелекувана ендометриална хиперплазия;
- Предишна или настояща венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия);
- Известни нарушения, свързани с тромбофилия (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин, вж. точка 4.4);
- Активно или скорошно артериално тромбоемболично заболяване (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда);
- Наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, при което стойностите на функционалните чернодробни показатели не са се нормализирали;
- Порфирия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Процентът на вагинално кървене е бил 66,8%, а на нарушен пролиферативен ендометриум е бил 5,4% в основното проучване фаза 3 при жени без хистеректомия с поне 12 месеца от последната менструация, лекувани с естетрол 18,9 mg непрекъснато в комбинация с прогестерон (P4) 100 mg (вж. също точка 4.8). Могат да се използват по-високи дози P4 или друг прогестоген, одобрен за добавяне към лечение с естроген, но не са налични данни за безопасност и поносимост в комбинация с естетрол.

За лечение на симптоми на постменопауза естетрол трябва да се започва само при симптоми, които влияят неблагоприятно върху качеството на живот. Във всички случаи трябва да се прави внимателна оценка на рисковете и ползите поне веднъж годишно, а ХЗТ трябва да се продължава само докато ползата надвишава риска.

Доказателствата относно рисковете, свързани с ХЗТ при лечението на преждевременна менопауза, са ограничени. Въпреки това поради ниското ниво на абсолютен риск при по-млади жени балансът на ползата спрямо риска за тези жени може да е по-благоприятен, отколкото при по-възрастните жени.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или възобновяване на ХЗТ трябва да се снесе пълна лична и фамилна медицинска анамнеза. Физикалният преглед (включително преглед на таза и на гърдите) трябва да се ръководи от това, както и от противопоказанията и предупрежденията за употреба. По време на лечението се препоръчват периодични прегледи с честота и естество, адаптирани за всяка жена. Жените трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават на своя лекар или медицинска сестра за промените в техните гърди (вж. по-долу „Рак на гърдата“). Изследванията, включително подходящи образни изследвания, напр. мамография, трябва да се

извършват в съответствие с настоящите скринингови практики, модифицирани според клиничните нужди на отделния пациент.

Състояния, които изискват наблюдение

Ако някое от следните състояния е налице, възникнало е преди това, и/или е било влошено по време на бременност или предишно хормонално лечение, пациентката трябва да бъде внимателно наблюдавана. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се появят отново или да се влошат по време на лечение с естетрол, по-специално:

- Лейомиома (миома на матката) или ендометриоза;
- Рискови фактори за тромбоемболични заболявания (вж. по-долу);
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата;
- Хипертония;
- Чернодробни заболявания (напр. чернодробен аденом);
- Захарен диабет със или без васкуларно засягане на съдовете;
- Холелитаза;
- Мигрена или (силно) главоболие;
- Системен лупус еритематодес;
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (вж. по-долу);
- Епилепсия;
- Астма;
- Отосклероза.

Причини за незабавно спиране на лечението

Терапията трябва да се прекрати в случай на откриване на противопоказания и в следните ситуации:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция;
- Значително повишаване на кръвното налягане;
- Нова поява на мигренозно главоболие;
- Бременност.

Ендометриална хиперплазия и карцином

При жени с матка рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се повишава, когато естрогените се прилагат самостоятелно за продължителни периоди. Съобщеното увеличение на риска от рак на ендометриума сред пациентките, приемащи само естроген, варира от 2 до 12 пъти в сравнение с жените, които не използват ХЗТ, в зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген (вж. точка 4.8). След спиране на лечението рискът може да остане повишен поне 10 години.

Добавянето на прогестоген към непрекъснато комбинирано лечение с естроген-прогестоген при жени без хистеректомия предотвратява този допълнителен риск, свързан с ХЗТ само с естроген.

През първите месеци от лечението може да се появи пробивно кървене и зацапване. Ако пробивно кървене или зацапване се появят след известно време в хода на терапията или продължат след прекратяване на лечението, причината трябва да се изследва, което може да включва ендометриална биопсия, за да се изключи злокачествено заболяване на ендометриума.

Неконтролираната естрогенна стимулация може да доведе до премалигнена или малигнена трансформация в остатъчните огнища на ендометриоза. Следователно, добавянето на прогестогени към естроген-заместителната терапия трябва да се обмисли при жени, претърпели хистеректомия поради ендометриоза, ако е известно, че имат остатъчна ендометриоза.

Рак на гърдата

Като цяло данните показват повишен риск от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген или ХЗТ само с естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

Терапия само с естроген

Проучването Инициатива за женско здраве (Women's Health Initiative (WHI)) не е установило повишаване на риска от рак на гърдата при жени с хистеректомия, използващи ХЗТ само с естроген. Обсервационните проучвания съобщават предимно за леко повишаване на риска от диагностициране на рак на гърдата, което е значително по-ниско от установеното при жени, лекувани с комбинации от естроген-прогестоген (вж. точка 4.8).

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението, допълнителният риск намалява с времето, а времето, необходимо за връщане към изходното ниво, зависи от продължителността на предишна употреба на ХЗТ. Когато ХЗТ е била приемана повече от 5 години, рискът може да остане до 10 или повече години.

ХЗТ, особено комбинирано лечение с естроген-прогестоген, увеличава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно на радиологичното откриване на рак на гърдата.

Рак на яйчниците

Ракът на яйчниците е много по-рядък от рака на гърдата.

Епидемиологични данни от обширен метаанализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи лечение само с естроген или комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген, който става явен в рамките на 5 години употреба и намалява с времето след спиране на лечението.

Някои други проучвания, включително проучването WHI, предполагат, че употребата на комбинирани ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-нисък риск (вж. точка 4.8).

Венозна тромбоемболия

ХЗТ е свързана с 1,3 до 3 пъти по-висок риск от развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година от лечение с ХЗТ, отколкото след това (вж. точка 4.8).

Пациентки с известна тромбофилия имат повишен риск от ВТЕ и ХЗТ може да увеличи този риск. Поради това ХЗТ е противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, по-напреднала възраст, голяма операция, продължително обездвижване, затлъстяване (индекс на телесна маса (ИТМ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), бременност/следродилен период, системен лупус еритематодес (СЛЕ) и рак. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени при ВТЕ.

Както при всички постоперативни пациенти, трябва да се обмислят профилактични мерки за предотвратяване на ВТЕ след операция. Ако след планова операция се налага продължително обездвижване, се препоръчва временно спиране на ХЗТ за период от 4 до 6 седмици преди операцията. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не бъде напълно раздвижена.

При жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с роднина от първа степен с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи скрининг след внимателно консултиране относно неговите ограничения (само процент от тромбофилните дефекти се идентифицират чрез скрининг). Ако

се установи тромбофилен дефект, който е съпроводен с тромбоза при членове на семейството, или ако дефектът е „тежък“ (напр. дефицит на антитромбин, протеин S, протеин C или комбинация от дефекти), ХЗТ е противопоказана.

При жените, които вече са на продължително антикоагулантно лечение, се изисква внимателна преценка на съотношението полза/риск от употребата на ХЗТ.

Ако се развие ВТЕ след започване на ХЗТ, лекарственият продукт трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат уведомени да се свържат незабавно с лекарите си, ако имат възможен тромбоемболичен симптом (напр. болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Коронарна артериална болест (КАБ)

Няма данни от рандомизирани контролирани проучвания за предпазване от инфаркт на миокарда при жени със или без съществуваща КАБ, които са получавали комбинирана терапия с естроген-прогестоген или ХЗТ само с естроген.

Терапия само с естроген

От рандомизирани контролирани данни не се установява повишен риск от КАБ при жени с хистеректомия, използващи терапия само с естроген.

Исхемичен инсулт

Комбинираната терапия с естроген-прогестоген и терапията само с естроген са свързани с увеличение до 1,5 пъти на риска от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето след менопаузата. Въпреки това, тъй като изходният риск от инсулт е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които използват ХЗТ, ще се увеличи с възрастта (вж. точка 4.8).

Други състояния

Естрогените могат да причинят задържане на течности и следователно пациенти със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Жените с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на естроген-заместителна или хормонозаместителна терапия, тъй като са съобщени редки случаи на значително повишаване на плазмените концентрации на триглицеридите, водещо до панкреатит, при естрогенна терапия при това състояние.

Екзогенните естрогени могат да индуцират или да изострят симптомите на наследствен и придобит ангиоедем.

Естрогените повишават тироид-свързващия глобулин (ТВГ), което води до повишен циркулиращ общ тироиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (РВІ), нива на тироксин (Т4) (чрез колона или радиоимунологичен анализ) или нива на трийодотиронин (Т3) (чрез радиоимунологичен анализ). Свързаният Т3 намалява, което води до повишен ТВГ. Концентрациите на свободен Т4 и свободен Т3 са непроменени. Други свързващи протеини могат да бъдат повишени в серума, т.е. кортикоид-свързващ глобулин (СВГ), глобулин, свързващ половите хормони (SHBG), което води съответно до повишени циркулиращи кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободни или биологично активни хормони остават непроменени. Други плазмени протеини могат да бъдат повишени (ангиотензиноген/ренинов субстрат, алфа-І-антитрипсин, церулоплазмин).

Употребата на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои доказателства за повишен риск от вероятна деменция при жени, които започват да използват продължителна комбинирана терапия или ХЗТ само с естроген след 65-годишна възраст.

Повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT)

По време на клинични проучвания при пациенти, лекувани за инфекции с хепатит С вирусни (HCV) инфекции с комбинирания режим омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със и без рибавирин, повишенията на ALT над 5 пъти горната граница на нормата (ГГН) са били значително по-чести при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като например комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Освен това и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, са наблюдавани повишения на ALT при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като например КХК. Жените, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин, са имали честота на повишение на ALT, подобна на тези, които не са получавали никакви естрогени. Въпреки това, поради ограничен брой жени, приемащи тези други естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременно приложение със следните комбинирани лекарствени схеми: омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир. Вижте точка 4.5.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху естетрол

Естетрол се глюкуронира предимно чрез ензима UDP-глюкуронилтрансфераза (UGT) 2B7. Не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие с естетрол и силния UGT инхибитор валпроева киселина.

Цитохром P450 (CYP450) ензимите нямат основна роля в метаболизма на естетрол.

Следователно взаимодействието на естетрол с вещества, за които е известно, че индуцират или инхибират CYP450 ензимите, е малко вероятно.

Влияние на естетрол върху други лекарствени продукти

Въз основа на *in vitro* проучвания за инхибиране, влиянието на естетрол върху метаболизма на други активни вещества е малко вероятно.

Фармакодинамични взаимодействия

По време на клинични проучвания с комбинираната лекарствена схема за лечение на HCV омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин, повишаване на ALT над 5 пъти ГГН е било значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като например КХК. Освен това, също и при глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, повишение на ALT е наблюдавано при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като например КХК.

Жените, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или

без рибавирин, са имали честота на повишаване на ALT, подобна на тази при тези, които не са получавали естрогени. Въпреки това, поради ограничения брой жени, приемащи други естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременно приложение със следните комбинирани лекарствени схеми: омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

FYLREVV не е показан по време на бременност. Ако пациентката забременее по време на лечението, то трябва да се спре веднага.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на опита при животни не могат да се изключат вредни ефекти, дължащи се на хормоналното действие на активното вещество.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания до момента, свързани с непреднамерена експозиция на фетуса на естрогени, не показват тератогенни или фетотоксични ефекти.

Кърмене

FYLREVV не е предназначен за употреба по време на кърмене.

Фертилитет

FYLREVV не е предназначен при употреба при жени с детероден потенциал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

FYLREVV не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при жени в постменопауза без хистеректомия и изминали поне 12 месеца от последната менструация, с експозиция на естетрол заедно с прогестерон, включват удебеляване на ендометриума (> 4 mm, 71,3%), вагинален кръвоизлив (66,8%) и нарушение на пролиферативния ендометриум (disordered proliferative endometrium (DPE)) (5,4%). Други най-често съобщавани нежелани реакции при жени със или без матка са болезненост на гърдите (8,7%) и болка в гърдите (5,6%). Освен нежеланите лекарствени реакции, свързани с матката, не е наблюдавана друга разлика в профила на безопасност при жени със или без матка.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на естетрол е оценена в едно клинично проучване фаза 2 и две клинични проучвания фаза 3 (Проучване 1 и Проучване 2), включващи 2 606 жени в постменопауза (1 290- са лекувани само с естетрол 14,2 mg или 18,9 mg, 463 са лекувани с плацебо, а 853 с изминали поне 12 месеца от последната менструация са лекувани с естетрол 18,9 mg без прекъсване в комбинация с P4 100 mg).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени в Таблица 1 и са класифицирани по честота и системо-органен клас. Честотата е определена като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до

< 1/1 000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Вулвовагинална кандидоза	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Маточна лейомиома	
Нарушения на нервната система		Световътреж	
Съдови нарушения			Венозна тромбоемболия
Стомашно-чревни нарушения		Болка в долната част на корема ^а , Болка в корема, Подуване на корема, Гадене, Запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в крайник	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Вагинален кръвоизлив ^б , Удебеляване на ендометриума	Нарушение на пролиферативния ендометриум, Болка в гърдите, Болезненост на гърдите, Болка в зърната на гърдите, Маточен спазъм, Вагинално течение, Вулвовагинален сърбеж	Хиперплазия на ендометриума, Ендометриален полип ^в , Аденомиоза, Уплътнение на гърдите ^г , Подуване на гърдите ^д , Киста на яйчниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения	Периферен оток
Изследвания		Повишаване на телесното тегло	

^а Включва болка в таза

^б Включва кръвене от матката и кръвене между менструалните цикли

^в Включва полип на шийката на матката и полип на матката

^г Включва тумор на Phyllodes, киста на гърдата, аномалии при образно изследване на гърдата

^д Включва уголемяване на гърдите, подуване на гърдите

Описание на избрани нежелани реакции

Риск от рак на гърдата

- Съобщава се за 2 пъти повишен риск за диагностициране на рак на гърдата при жени, които са приемали комбинирано лечение с естроген-прогестоген за период над 5 години.
- Повишаването на риска при жени, приемащи терапия само с естроген, е по-нисък в сравнение с жени, приемащи комбинирано лечение с естроген-прогестоген.
- Новото на риск зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са изчисления на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-обширното рандомизирано плацебо-контролирано проучване (WHI проучване) и най-обширния метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания.

Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания

Изчислен допълнителен риск за рак на гърдата след 5-годишно лечение на жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст на започване на ХЗТ (години)	Честота на 1 000 жени, които никога не са използвали ХЗТ, за период от 5 години (50-54 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, използващи ХЗТ, след 5 години
ХЗТ само с естроген			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинация на естроген-прогестоген			
50	13,3	1,6	8,0

*Взети от изходните нива на заболяемост в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ=27 (kg/m²)

Забележка: Тъй като честота на рак на гърдата се различава в различните страни от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се промени пропорционално.

Изчислен допълнителен риск за рак на гърдата след 10-годишно лечение на жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст на започване на ХЗТ (години)	Честота на 1 000 жени, които никога не са използвали ХЗТ, за период от 10 години (50-59 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, използващи ХЗТ, след 10 години
ХЗТ само с естроген			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинация на естроген-прогестоген			
50	26,6	1,8	20,8

*Взети от изходните нива на заболяемост в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ=27 (kg/m²)

Забележка: Тъй като честота на рак на гърдата се различава в различните страни от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се промени пропорционално.

WHI проучвания в САЩ - допълнителен риск за рак на гърдата след 5-годишно лечение

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1 000 жени в рамото на плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, използващи ХЗТ, след 5 години (95% ДИ)
СЕЕ само с естроген			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

CEE+MPA с естроген & прогестоген‡			
50-79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*WHI проучване при жени без матка, които не са показали повишен риск от рак на гърдата

‡Когато анализът е ограничен до жени, които не са използвали ХЗТ преди проучването, не е наблюдаван повишен риск през първите 5 години от лечението; след 5 години рискът е висок, отколкото при жените, които не използват ХЗТ.

Риск от рак на ендометриума

- Жени в постменопауза с матка

Рискът от рак на ендометриума е около 5 на 1 000 жени с матка, които не използват ХЗТ.

При жени с матка не се препоръчва употреба на ХЗТ само с естроген поради повишен риск от рак на ендометриума (вж. точка 4.4).

При епидемиологични проучвания рискът от рак на ендометриума се повишава в зависимост от продължителността на лечение само с естроген и дозата на естрогена, като варира между 5 и 55 допълнителни случая, диагностицирани на всеки 1 000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Добавяне на прогестоген към терапия само с естроген за поне 12 дни на цикъл може да предотврати повишаването на този риск. При Проучване при милион жени (Million Women Study) употребата на комбинирана (секвенциална или без прекъсване) ХЗТ в продължение на 5 години не води до повишаване на риска от рак на ендометриума (RR (относителен риск) 1,0 (0,8–1,2)).

Рак на яйчниците

Употребата на ХЗТ само с естроген или комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген се свързва с леко повишен риск от диагностициране на рак на яйчниците (вж. точка 4.4).

Метаанализ от 52 епидемиологични проучвания съобщава за повишен риск от рак на яйчниците при жени, които използват в момента ХЗТ, в сравнение с жени, които никога не са използвали ХЗТ (RR 1,43, 95% ДИ 1,31–1,56). При жени на възраст 50 до 54 години, приемащи 5 години ХЗТ, тези резултати са около 1 допълнителен случай на 2 000 жени. При жени на възраст 50 до 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 жени на 2 000 ще бъдат диагностицирани с рак на яйчниците за период от 5 години.

Риск от венозна тромбоемболия

ХЗТ се свързва с 1,3–3 пъти повишаване на относителния риск за развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), напр. дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. Появата на такова събитие е по-вероятно през първата година на употреба на хормонална терапия (вж. точка 4.4). Резултатите от проучванията Инициатива за женско здраве (WHI) са представени по-долу:

WHI проучвания – Допълнителен риск от ВТЕ след 5-годишно лечение

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1 000 жени в рамото на плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, използващи ХЗТ
Само перорален естроген*			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Перорална комбинация естроген-прогестоген			
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Проучване при жени без матка

Риск от коронарна артериална болест

- Риск от коронарна артериална болест е леко повишен при жени, използващи комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген на възраст над 60 години (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

- Употребата само на естроген и лечението с естроген + прогестоген се свързва с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се повишава по време на употребата на ХЗТ.
- Този относителен риск не зависи от възрастта и продължителността на употреба, но тъй като основният риск е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които използват ХЗТ ще се повиши с възрастта, вж. точка 4.4.

WHI комбинирани проучвания - допълнителен риск за исхемичен инсулт* след 5-годишно лечение

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1 000 жени в рамото на плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, използващи ХЗТ, след 5 години
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*не е направена разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране с продукти, съдържащи естроген, може да включват гадене, повръщане, болезненост на гърдите, замаяност, коремна болка, сънливост/умора и отпадно кървене. Въз основа на проучвания с единична доза от 94,4 mg и многократни дози от 37,8 mg естетрол, може да се появят също симптоми като болезненост на зърната и болка в таза. Лечението трябва да бъде симптоматично, понеже няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и препарати, повлияващи половата система, природни и полусинтетични естрогени, самостоятелно, АТС код: G03CA10

Механизъм на действие

Активното вещество е синтетичен естетрол, който е химично и биологично идентичен на ендогенния естетрол, който се произвежда само по време на бременност от черния дроб на фетуса при хората.

Естетролът замества загубата на производство на естроген при жени в постменопауза и облекчава симптомите на менопауза, включително вазомоторните симптоми (ВМС),

Информация за клинични проучвания

Клиничната ефикасност и безопасност на естетрол 14,2 mg и естетрол 18,9 mg са оценени в две многоцентрови клинични проучвания фаза 3 (Проучване 1 и Проучване 2). Двете проучвания се състоят от две части: Част 1 (рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване), което е фокусирано основно върху ефикасността, и Част 2 (отворено проучване с едно рамо) за безопасност.

Облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит

Ефикасността на естетрол за облекчаване на ВМС е оценена при жени в постменопауза с умерена до тежка ВМС в Част 1 на Проучвания 1 и 2. Общо 628 жени с хистеректомия (от които 419 са лекувани с естетрол 14,2 mg или 18,9 mg, а 209 са лекувани с плацебо) и 591 жени без хистеректомия (от които 392 лекувани с естетрол 14,2 mg или 18,9 mg, а 199 са лекувани с плацебо) са били рандомизирани.

Четири съвместни първични крайни точки за ефикасност и в двете проучвания са промяна от изходното ниво в седмичната честота и средната тежест на умерена до тежка ВМС на седмица 4 и седмица 12.

Облекчаване на симптомите на менопауза е достигнато през първите няколко седмици на лечение и се поддържа през целия период на лечение.

В две основни клинични проучвания, включващи жени без хистеректомия с поне 12 месеца от последната менструация и жени с хистеректомия, перорални дози веднъж дневно естетрол 14,2 mg или естетрол 18,9 mg показват статистически значимо понижаване на седмичната честота на умерена до тежка ВМС на 4^{-та} седмица в сравнение с плацебо. Статистическото значимо понижаване се поддържа на 12^{-та} седмица от лечението.

Веднъж дневно перорална доза естетрол 18,9 mg показва статистически значимо понижаване на тежестта на умерена до тежка ВМС на 4^{-та} седмица и 12^{-та} седмица в сравнение с плацебо. Статистическо значимо понижаване на тежестта на ВМС се наблюдава също при естетрол 14,2 mg при двете времеви точки в Проучване 1, но не и в Проучване 2.

Резултатите (*post hoc* анализи) за промяна в седмичната честота и средната тежест на умерена до тежка ВМС от Проучване 1 Част 1 и Проучване 2 Част 1 са представени в [Таблица 2](#) за естетрол 14,2 mg и в [Таблица 3](#) за естетрол 18,9 mg.

Таблица 2: Ефект на естетрол 14,2 mg върху седмичната честота и средната тежест на умерена до тежка ВМС на седмица 4 и седмица 12 – жени без хистеректомия с поне 12 месеца от последната менструация и жени с хистеректомия (Проучване 1, Част 1 и Проучване 2, Част 1)

Параметър	Проучване 1, Част 1		Проучване 2, Част 1	
	Естетрол 14,2 mg	Плацебо	Естетрол 14,2 mg	Плацебо
	N=200	N=200	N=185	N=185
Честота на ВМС				
Изходно ниво				
Медиана (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 4				
LS средна стойност (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% ДИ	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p-стойност спрямо плацебо	0,0181	-	0,0249	-

Промяна спрямо изходното ниво на седмица 12				
LS средна стойност (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% ДИ	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p-стойност спрямо плацебо	0,0002	-	0,0020	-
Тежест на ВМС				
Изходно ниво				
Медиана (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 4				
LS средна стойност (SE)	-0,65 (0,71)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% ДИ	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p-стойност спрямо плацебо	0,0096	-	0,5901	-
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 12				
LS средна стойност (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% ДИ	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p-стойност спрямо плацебо	<0,0001	-	0,8533	-

ДИ: доверителен интервал; LS средна стойност: промяна от изходното ниво в средната стойност по метода на най-малките квадрати, изчислена чрез MMRM модел; MMRM: Модел със смесени ефекти за повтарящи се измервания; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка

Таблица 3: Ефект на естетрол 18,9 mg върху седмичната честота и средната тежест на умерена до тежка ВМС на седмица 4 и седмица 12 – Жени без хистеректомия с поне 12 месеца от последната менструация и жени с хистеректомия (Проучване 1, Част 1 и Проучване 2, Част 1)

Параметър	Проучване 1, Част 1		Проучване 2, Част 1	
	Естетрол 18,9 mg	Плацебо	Естетрол 18,9 mg	Плацебо
	N=197	N=200	N=186	N=185
Честота на ВМС				
Изходно ниво				
Медиана (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 4				
LS средна стойност (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% ДИ	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p-стойност спрямо плацебо	0,0002	-	0,0138	-
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 12				
LS средна стойност (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% ДИ	(-32,39 -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-

р-стойност спрямо плацебо	<0.0001	-	0,0002	-
Тежест на ВМС				
Изходно ниво				
Медиана (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 4				
LS средна стойност (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% ДИ	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
р-стойност спрямо плацебо	0,0022	-	0,0075	-
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 12				
LS средна стойност (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS разлика в средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% ДИ	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
р-стойност спрямо плацебо	<0,0001	-	<0,0001	-

ДИ: доверителен интервал; LS средна стойност: промяна от изходното ниво в средната стойност по метода на най-малките квадрати, изчислена чрез MMRM модел; MMRM: Модел със смесени ефекти за повтарящи се измервания; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка

Безопасност по отношение на ендометриума

Безопасността по отношение на ендометриума на естетрол 18,9 mg с приложение без прекъсване, комбиниран с P4 100 mg, е оценена при 346 жени в постменопауза без хистеректомия в едногодишно отворено проучване (Проучване 1 Част 2), от които 325 са оценени чрез ендометриална биопсия след 1 година. Безопасността по отношение на ендометриума е оценена при 316 жени с поне 12 месеца от последната менструация, от които 298 са оценени чрез ендометриална биопсия след 1 година.

По време на клиничното изпитване оценките на ендометриални биопсии, взети на 12-ия месец или при ранно прекратяване на проучването, са показали 1 случай на ендометриална хиперплазия без атипия, нито един случай на ендометриална хиперплазия с атипия и нито един случай на рак на ендометриума (N=1/325, 0,3%; 2-странен 95% ДИ: 0,0-1,7%). При последващ анализа на субпопулацията от жени без хистеректомия с поне 12 месеца от последната менструация (n=298), изчислената точкова оценка е 0,3% (2-странен 95% ДИ: 0,0-1,9%).

Характеристики на кървенето

В Проучване 1 Част 2, 853 жени без хистеректомия с поне 12 месеца от последната менструация са получили естетрол 18,9 mg с прием на P4 100 mg без прекъсване в продължение до 53 седмици. Липса на кървене или зацапване се наблюдава при 37,8% от жените по време на лечение на месеци 10-12 от лечението. Кървене и/или зацапване се появяват при 77,2% от жените по време на първите три месеца от лечението и при 62,2% по време на месеци 10-12 от лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Естетрол се абсорбира бързо след поглъщане. След прием на естетрол в доза 14,2 mg и 18,9 mg под формата на таблетка средните пикови плазмени концентрации съответно 17,9 ng/ml и 17,3-20,75 ng/ml се достигат 0,47-0,63 часа след еднократно поглъщане. Степента на експозиция на естетрол е сходна, независимо от приема на храна. Максималната наблюдавана плазмена концентрация (C_{max}) на естетрол се намалява с приблизително 50% след прием на храна. Пиковите плазмени концентрации на естетрол се достигат по-бързо, ако се приема на гладно в сравнение с прием с храна (средното време за достигане на максималната наблюдавана

плазмена концентрация (T_{max}) е 0,5 часа при прием на гладно в сравнение с 1 час при прием с храна).

Въз основа на резултатите от проучване за баланс на масите бионаличността на естетрол е оценена на най-малко 69%.

След многократно прилагане на дози естетрол 14,2 mg, приемани веднъж дневно в продължение на 14 дни, средната $T_{max,ss}$ е приблизително 0,5 часа. Стационарно състояние се достига след 6 до 8 дни. В стационарно състояние C_{max} , средната и минималната концентрация (най-ниско ниво) са съответно 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml и 1,42 ng/ml.

След многократно прилагане на дози естетрол 18,9 mg, приемани веднъж дневно в продължение на 8 дни, средната $T_{max,ss}$ е приблизително 0,5 часа. Стационарно състояние се достига след 6 до 8 дни. В стационарно състояние C_{max} , средната и минималната концентрация (най-ниско ниво) са съответно 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml и 1,59 ng/ml.

Разпределение

Фармакокинетиката на естетрол се характеризира с бърза фаза на разпределение; той се разпределя и вероятно реабсорбира чрез ентерохепален цикъл през първите 18 часа след перорален прием. Обемът на разпределяне, определен след перорално приложение на еднократна доза от 14,2 mg е показател, че естетрол се разпределя обширно в тъканите.

Естетролът не се свързва с SHBG. Естетролът показва умерено свързване с човешки плазмени протеини (45,5% до 50,4%). Естетролът се разпределя равномерно между червените кръвни клетки и плазмата.

Проучванията *in vitro* показват, че естетролът е субстрат на Р-гликопротеин (Р-гр) и транспортерите на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Едновременното приложение на лекарства, които влияят върху активността на Р-гр и BCRP, обаче е малко вероятно да доведе до клинично значимо лекарствено взаимодействие с естетрол.

Биотрансформация

След перорално приложение естетролът претърпява екстензивен метаболизъм фаза 2, при което се образуват глюкуронидни и сулфатни конюгати. Двата основни метаболита естетрол-3-глюкуронид и естетрол-16-глюкуронид имат незначителна естрогенна активност. UGT2B7 е доминиращата UGT изоформа, участваща в биотрансформацията на естетрол директно в глюкуронид. Естетролът се подлага на сулфатиране, главно чрез специфична естроген сулфотрансфераза (SULT1E1).

Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на естетрол е около 24 часа както след еднократно приложение, така и в стационарно състояние.

След прилагане на единична доза 15 mg [^{14}C]-естетрол перорален разтвор приблизително 69% от общата възстановена радиоактивност е открита в урината и 21,9% във фекалиите.

Линейност/нелинейност

Плазмените нива на естетрол не показват значимо отклонение от пропорционалност на дозата при прием в дозови диапазон от 4,7 mg до 94,4 mg (еднократно приложение).

Стационарно състояние

Стационарно състояние се постига след 6 до 8 дни. След многократно перорално приложение веднъж дневно на естетрол 14,2 mg или 18,9 mg максималната плазмена концентрация на естетрол съответно около 16,69 ng/ml и 19,60 ng/ml се постига 0,18-2 часа след приложението. Средните плазмени концентрации са съответно 3,08 ng/ml и 3,50 ng/ml. Кумулирането е много ограничено, с площ под кривата концентрация-време (AUC) за ден в стационарно състояние с 60% по-голяма, отколкото след единична доза, като не е наблюдавано повишаване на C_{max} .

Специални популации

Чернодробно увреждане

Проведено е проучване с единична перорална доза естетрол 18,9 mg, приложен при жени с нормална чернодробна функция, лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh), умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) и тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Резултатите показват, че C_{max} и AUC_{inf} на естетрол са съответно ~1,7 пъти и ~1,1 пъти по-високи при лека степен на чернодробно увреждане спрямо пациенти с нормална чернодробна функция, съответно ~1,9 пъти и ~1 път по-високи при умерена степен на чернодробно увреждане спрямо пациенти с нормална чернодробна функция и съответно ~5,4 пъти и ~1,9 пъти по-високи при тежка степен на чернодробно увреждане спрямо пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Проучване, оценяващо ефекта на бъбречно заболяване върху фармакокинетиката на естетрол, е проведено с единична перорална доза естетрол 18,9 mg, приложена при жени с нормална бъбречна функция, лека степен на бъбречно увреждане (абсолютна скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 90 до \geq 60 ml/min), умерена степен на бъбречно увреждане (GFR < 60 до \geq 30 ml/min) и тежка степен на бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min).

C_{max} и AUC_{inf} на естетрол са съответно ~1,1 пъти и ~1,7 пъти при лека степен на бъбречно увреждане в сравнение с жени с нормална бъбречна функция, съответно ~1,84 пъти и ~2,3 пъти при умерена степен на бъбречно увреждане в сравнение с жени с нормална бъбречна функция и съответно ~1,5 пъти и ~2,3 пъти при тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с жени с нормална бъбречна функция.

Бъбречният клирънс (CL_r) е намален с 20% в групата с лека степен на бъбречно увреждане, 40% в групата с умерена степен на бъбречно увреждане и 71% в групата с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с групата с нормална бъбречна функция.

Резултатите от проучването показват повишена плазмена експозиция на естетрол при жени с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с жени с нормална бъбречна функция, което може да е от клинично значение (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Етнически групи

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на естетрол между жени от японски произход и от европейската раса, след приложение на единична доза естетрол 14,2 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане на естетрол показват очаквани естрогенни ефекти.

По-специално, проучванията за репродуктивна токсичност разкриват ембрио- и фетотоксични ефекти при животни, които се считат за специфични за тези видове животни.

Естетролът не се счита за генотоксичен. Известно е обаче, че поради хормоналното си действие, половите стероиди могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

Проучвания за оценка на риска за околната среда показват, че естетролът може да представлява риск за водната среда и за подпочвените води.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Царевично нишесте
Повидон К30
Магнезиев стеарат (E572)

Покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Талк (E553b)
Памучно масло, хидрогенирано
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен PVC/алуминиев блистер, съдържащ 28 филмирани таблетки в кутия с калъфче за съхранение.

Видове опаковки

28, 84 или 168 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

FYLREVVY 14,2 mg филмирани таблетки
EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg филмирани таблетки
EU/1/26/2020/004
EU/1/26/2020/005
EU/1/26/2020/006

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Унгария

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FYLREVVY 14,2 mg филмирани таблетки
estetrol

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 14,2 mg естетрол (като естетрол монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Унгария

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

FYLREVY 14,2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FYLREVY 14,2 mg филмирани таблетки
estetrol

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА КАЛЪФЧЕТО ЗА СЪХРАНЕНИЕ

КАЛЪФЧЕ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Fylrevy

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FYLREVVY 18,9 mg филмирани таблетки
estetrol

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 18,9 mg естетрол (като естетрол монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Унгария

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2020/004
EU/1/26/2020/005
EU/1/26/2020/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

FYLREVY 18,9 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FYLREVY 18,9 mg филмирани таблетки
estetrol

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gedeon Richter Plc.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА КАЛЪФЧЕТО ЗА СЪХРАНЕНИЕ

КАЛЪФЧЕ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Fylrevy

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

FYLREVVY 14,2 mg филмирани таблетки
FYLREVVY 18,9 mg филмирани таблетки
естетрол (estetrol)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- 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 че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява FYLREVVY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете FYLREVVY
3. Как да приемате FYLREVVY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате FYLREVVY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява FYLREVVY и за какво се използва

FYLREVVY е хормонозаместителна терапия (ХЗТ). FYLREVVY съдържа естествения естрогенен хормон естетрол. FYLREVVY се използва при:

- жени в постменопауза, на които матката е отстранена (направена им е хистеректомия), и;
- жени в постменопауза със запазена матка (без хистеректомия), които не са имали естествен менструален цикъл от поне 12 месеца.

Облекчаване на симптоми на менопауза

По време на менопаузата количеството естроген, което се произвежда в организма на жената, спада. Това може да причини симптоми като зачервяване на лицето, шията и гърдите („горещи вълни“). FYLREVVY облекчава тези симптоми след менопаузата. Ще Ви бъде предписан FYLREVVY, ако Вашите симптоми сериозно влошават качеството на ежедневиия Ви живот.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете FYLREVVY

Медицинска анамнеза и редовни медицински прегледи

Употребата на ХЗТ носи рискове, които трябва да се обмислят, когато се взема решение дали да се започва прием на ХЗТ и дали трябва да се продължи.

Опитът при лечение на жени с преждевременна менопауза (поради недостатъчност на яйчниците или операция) е ограничен. Ако сте с преждевременна менопауза рискът от употребата на ХЗТ може да бъде различен. Моля, говорете с Вашия лекар.

Преди да започнете (или възобновите) ХЗТ, Вашият лекар ще Ви пита за Вашата и семейната Ви анамнеза. Вашият лекар може да реши да Ви направи физикален преглед. Това може да включва преглед на гърдите и/или преглед на вътрешните органи, ако е необходимо.

Трябва да посещавате Вашия лекар за редовни прегледи (поне веднъж годишно) след започване на FYLREVVY. По време на тези прегледи обсъдете с Вашия лекар ползата и рисковете от продължаване на приема на FYLREVVY.

Препоръчително е да си правите редовен преглед на гърдите, както Ви е препоръчал Вашия лекар.

Не приемайте FYLREVVY

Ако някое от следните състояния се отнася за Вас. Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-долу се отнася за Вас, **говорете с Вашия лекар** преди да приемете FYLREVVY.

Не приемайте FYLREVVY:

- Ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към **естетрол**, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- Ако имате или сте имали **рак на гърдата**, или подозирате, че имате рак на гърдата;
- Ако имате **рак, който е чувствителен към естрогени**, като рак на лигавицата на матката (ендометриум), или ако подозирате, че имате такъв;
- Ако имате **неизяснено вагинално кървене**;
- Ако имате **прекалено удебеляване на лигавицата на матката**, което не е било лекувано;
- Ако имате или сте имали **кръвен съсирек във вена** (тромбоза), като кръвен съсирек в крака (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия);
- Ако имате **нарушено съсирване на кръвта** (като дефицит на протеин С, дефицит на протеин S или дефицит на антитромбин);
- Ако имате или наскоро сте имали заболяване, причинено от кръвни съсиреци в артериите, като **сърдечен инфаркт, инсулт или стенокардия**;
- Ако имате или сте имали **чернодробно заболяване** и чернодробните функционални показатели не са се нормализирали;
- Ако имате или сте имали **рядък проблем с кръвта**, наречен „порфирия“, който се предава в семейството (наследствен).

Ако някое от по-горните състояния се появи за първи път, докато приемате FYLREVVY, спрете приема веднага и се консултирайте с Вашия лекар незабавно.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете FYLREVVY.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някога сте имали някой от следните проблеми, преди да започнете лечението, тъй като те може да се появят отново или да се влошат по време на лечението с FYLREVVY. В такъв случай трябва да посещавате по-често Вашия лекар за проследяване:

- фиброми в матката;
- растеж на лигавицата на матката извън матката (ендометриоза) или анамнеза за прекомерен растеж на лигавицата на матката (ендометриална хиперплазия);
- повишен риск от развитие на кръвни съсиреци (вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“);
- повишен риск от развитие на рак, чувствителен към естрогени (ако например майка Ви, сестра Ви или баба Ви са имали рак на гърдата);
- повишено кръвно налягане;
- чернодробно заболяване като например доброкачествен тумор на черния дроб;
- диабет;
- камъни в жлъчката;
- мигрена или силно главоболие;

- заболяване на имунната система, което може да засегне много органи в тялото (системен лупус еритематодес, СЛЕ);
- епилепсия;
- астма;
- заболяване, засягащо тъпанчето на ухото и слуха (отосклероза);
- много високо ниво на масти в организма (триглицериди);
- задържане на течности поради проблеми със сърцето или бъбреците;
- наследствен или придобит ангиоедем.

Спрете приема на FYLREVVY и отидете веднага на лекар

Ако забележите някое от следните състояния, докато приемате ХЗТ:

- което и да е състояние, изброено в точка „НЕ приемайте FYLREVVY“;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница). Това може да са признаци на заболяване на черния дроб;
- оток на лицето, езика и/или гърлото, и/или затруднено преглъщане, или копривна треска, едновременно със затруднено дишане, което предполага за ангиоедем;
- силно повишаване на кръвното налягане (симптомите може да са главоболие, умора, световъртеж);
- мигренозно главоболие, което се появява за първи път;
- ако забременеете;
- ако забележите признаци на кръвен съсирек като:
 - болезнен оток и зачервяване на краката;
 - внезапна болка в гърдите;
 - затруднено дишане;

За повече информация, вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“

Забележка: FYLREVVY не е контрацептив. Ако са изминали по-малко от 12 месеца от последния Ви менструален цикъл или ако сте на възраст под 50 години, може все още да е необходимо да използвате допълнителна контрацепция, за да се предпазите от забременяване. Говорете с Вашия лекар за съвет.

ХЗТ и рак

Прекомерно удебеляване на лигавицата на матката (ендометриална хиперплазия) и рак на лигавица на матката (ендометриален рак)

Приемът на ХЗТ само с естроген ще повиши риска от прекомерно удебеляване на лигавицата на матката (ендометриална хиперплазия) и рак на лигавица на матката (ендометриален рак).

Прием на прогестоген в допълнение към естроген за поне 12 дни от всеки 28-дневен цикъл ще Ви защити от този допълнителен риск. Затова Вашият лекар ще Ви предпише отделно прогестоген, ако имате матка. Ако Вашата матка е отстранена (хистеректомия), обсъдете с Вашия лекар дали е безопасно да приемате този продукт без прогестоген.

При жени с матка, които не са приемали ХЗТ, средно 5 на 1 000 жени на възраст между 50 и 65 години ще бъдат диагностицирани с ендометриален рак.

При жени на възраст 50 до 65 години, които имат матка и са приемали ХЗТ само с естроген, между 10 и 60 жени на 1 000 ще бъдат диагностицирани с ендометриален рак (т.е. между 5 и 55 допълнителни случаи) в зависимост от дозата и продължителността на приема.

FYLREVVY съдържа по-висока доза естроген в сравнение с други ХЗТ само с естроген. Рискът от ендометриален рак, когато се използва едновременно с прогестоген, не е известен.

Рак на гърдата

Данните показват, че приемът на комбинирана ХЗТ с естроген-прогестоген и/или само с естроген повишава риска от рак на гърдата. Допълнителният риск зависи от това колко дълго

сте използвали ХЗТ. Допълнителният риск става ясен в рамките на 3 години употреба. След спиране на ХЗТ допълнителният риск ще намалее с времето, но рискът може да остане 10 или повече години, ако сте използвали ХЗТ в продължение на повече от 5 години.

Сравнение

При жени на възраст 50 до 54 години, които не са приемали ХЗТ, средно 13 до 17 на 1 000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на гърдата за период от 5 години.

При жени на възраст 50 години, които са започнали прием на ХЗТ само с естроген за период от 5 години, ще има 16 до 17 случая на 1 000 жени (т.е. допълнителни 0 до 3 случая).

При жени на възраст 50 години, които са започнали прием на ХЗТ с естроген-прогестоген за период от 5 години, ще има 21 случая на 1 000 жени (т.е. допълнителни 4 до 8 случая).

При жени на възраст 50 до 59 години, които не са приемали ХЗТ, средно 27 на 1 000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на гърдата за период от 10 години.

При жени на възраст 50 години, които са започнали прием на ХЗТ само с естроген за период от 10 години, ще има 34 случая на 1 000 жени (т.е. допълнителни 7 случая).

При жени на възраст 50 години, които са започнали прием на ХЗТ с естроген-прогестоген за период от 10 години, ще има 48 случая на 1 000 жени (т.е. допълнителни 21 случая).

Редовно проверявайте гърдите си. Отидете на лекар, ако забележите някоя от следните промени:

- вдлъбване на кожата;
- промени в зърната;
- всякакви бучки, които може да видите или напипате;

Освен това се препоръчва да се включите в програми за мамографски скрининг, когато Ви бъдат предложени. За мамографски скрининг е важно да информирате медицинската сестра/медицинския специалист, който действително ще прави рентгеновото изследване, че използвате ХЗТ, тъй като това лекарство може да увеличи плътността на гърдите Ви, което може да повлияе на резултата от мамографията. Когато плътността на гърдата е повишена, мамографията може да не открие всички бучки.

Рак на яйчниците

Ракът на яйчниците е рядък – много по-рядък от рака на гърдата. Употребата на ХЗТ само с естроген или с комбинация естроген-прогестоген се свързва с леко повишен риск от рак на яйчниците.

Рискът от рак на яйчниците варира с възрастта. Например при жени на възраст 50 до 54 години, които не са приемали ХЗТ, около 2 жени на 2 000 ще бъдат диагностицирани с рак на яйчниците за период от 5 години. При жени, които са приемали ХЗТ за период от 5 години, ще има около 3 случая на 2 000 жени (т.е. около 1 допълнителен случай).

Ефект на ХЗТ върху сърцето и кръвообращението

Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)

Рискът от **кръвни съсиреци във вените** е около 1,3 до 3 пъти по-висок при жени, използващи ХЗТ, в сравнение с жени, които не използват ХЗТ, особено през първата година от приема.

Кръвните съсиреци може да са сериозни и ако се придвижат към белите дробове, това може да причини болка в гърдите, задух, припадък и дори смърт.

Може да е по-вероятно да получите кръвен съсирек във вените при напредване на възрастта и ако някое от по-долните състояния се отнася за Вас. Информирайте Вашия лекар, ако някоя от изброените по-долу ситуации се отнася за Вас:

- ако не може да ходите за по-продължителен период от време поради голяма операция, травма или заболяване (вижте също точка 3, „Ако се нуждаете от операция“);
- ако имате сериозно наднормено тегло (ИТМ > 30 kg/m²);
- ако имате някакъв проблем със съсирването на кръвта, който изисква дългосрочно лечение с лекарство, използвано за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци;
- ако имате близки роднини, които някога са имали кръвен съсирек в крака, белия дроб или друг орган;
- ако имате системен лупус еритематодес (СЛЕ);
- ако имате рак;

За признаци на кръвен съсирек, вижте точка „Спрете приема на FYLREVVY и отидете веднага на лекар“.

Сравнение

При жени в 50-те си години, които не са приемали ХЗТ, се очаква средно 4 до 7 на 1 000 жени да получат кръвен съсирек във вена за период от 5 години.

При жени в 50-те си години, които приемат ХЗТ с естроген-прогестоген за период от 5 години, ще има 9 до 12 случая на 1 000 жени (т.е. допълнителни 5 случая).

При жени в 50-те си години, които са с отстранена матка и приемат ХЗТ само с естроген за период от 5 години, ще има 5 до 8 случая на 1 000 жени (т.е. допълнителен 1 случай).

Сърдечно заболяване (инфаркт)

Няма доказателства, че ХЗТ ще предотврати инфаркт.

Жени над 60-годишна възраст, които използват ХЗТ с естроген-прогестоген, е по-вероятно да развият сърдечно заболяване в сравнение с тези жени, които не приемат ХЗТ.

При жени, които са с отстранена матка и приемат терапия само с естроген, няма повишен риск от развитие на сърдечно заболяване.

Инсулт

Рискът от инсулт е около 1,5 пъти по-висок при жени, използващи ХЗТ, в сравнение с жени, които не използват такава терапия. Броят на допълнителни случаи на инсулт поради употреба на ХЗТ ще се повиши с възрастта.

Сравнение

При жени в 50-те си години, които не приемат ХЗТ, ще се очаква средно 8 на 1 000 жени да получат инсулт за период от 5 години. При жени в 50-те си години, които приемат ХЗТ, ще има 11 случая на 1 000 жени за период от 5 години (т.е. допълнително 3 случая).

Други състояния

- ХЗТ не предпазва от загуба на паметта. Има данни за по-висок риск от загуба на памет при жени, които започват употреба на ХЗТ след 65-годишна възраст. Говорете с Вашия лекар за съвет.

Деца и юноши

FYLREVVY не трябва да се приема от деца и юноши.

Други лекарства и FYLREVVY

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства отпускани без рецепта, билкови лекарства или други природни продукти.

Някои лекарства може да повлияят върху ефекта на някои ХЗТ. FYLREVV е с нисък потенциал за взаимодействие с други лекарства.

ХЗТ може да повлияе начина по който другите лекарства действат:

- Лекарства за вирусен хепатит С (HCV) (като комбинирани лекарствени схеми с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир със или без рибавирин; глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир може да доведат до повишаване на резултатите от кръвните изследвания за чернодробна функция (повишаване на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза (АЛТ)) при жени, които използват комбинирани хормонални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол. FYLREVV съдържа естетрол вместо етинилестрадиол. Не е известно дали употребата на FYLREVV с комбиниран режим за лечение на HCV ще доведе до повишаване на чернодробния ензим АЛТ.

Лабораторни изследвания

Ако Ви предстои кръвно изследване, информирайте Вашия лекар или персонала на лабораторията, че приемате FYLREVV, тъй като това лекарство може да се отрази на резултатите от някои изследвания.

FYLREVV с храна и напитки

FYLREVV може да се приема със или без храна, с малко количество вода.

Бременност и кърмене

FYLREVV е предназначен за употреба само при жени в постменопауза. Ако забременеете, спрете приема на FYLREVV и се свържете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

FYLREVV не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

FYLREVV съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате FYLREVV

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви предпише най-ниската доза за лечение на Вашите симптоми за най-кратък период от време.

При жени без матка трябва да се използва FYLREVV 18,9 mg.

Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че дозата Ви е твърде силна или недостатъчно силна.

Приемайте една таблетка всеки ден приблизително по едно и също време с малко вода. Препоръчва се прием без прекъсване.

Жени със запазена матка може да получат нередовно вагинално кървене или зацапване (минимална загуба на кръв, изискваща не повече от един тампон) докато приемат FYLREVV, предимно през първите 3 месеца на лечение. В случай на продължително или значително вагинално кървене, говорете с Вашия лекар.

Ако имате матка, FYLREVVY трябва да се приема в комбинация с непрекъснат прием на прогестоген, както Ви е предписано от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза FYLREVVY

Липсват съобщения за сериозни вредни ефекти при прием на прекалено много таблетки FYLREVVY.

Ако сте приели няколко таблетки FYLREVVY наведнъж, може да получите гадене, болка в долната част на корема, болка в зърната, повръщане или вагинално кървене.

Ако сте приели прекалено много таблетки FYLREVVY, или откриете, че дете е приело няколко таблетки, попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете FYLREVVY

Ако сте забравили да приемете таблетка в обичайното време, трябва да я вземете възможно най-скоро. Ако са минали повече от 12 часа, не приемайте пропуснатата таблетка и вземете следващата таблетка в обичайното време. Не приемайте допълнителна таблетка, за да компенсирате пропуснатата доза.

Пропуснатите таблетки могат да увеличат вероятността от пробивно кървене или зацапване при жени с матка.

Ако сте спрели приема на FYLREVVY

Може да спрете приема на FYLREVVY по всяко време. Трябва да говорите с Вашия лекар преди да спрете приема на FYLREVVY.

Ако се нуждаете от операция

Ако Ви предстои операция, кажете на хирурга, че приемате FYLREVVY. Може да е необходимо да спрете приема на FYLREVVY около 4 до 6 седмици преди операцията, за да понижите риска от образуване на кръвен съсирек (вижте точка 2, „Кръвни съсиреци във вена“). Попитайте Вашия лекар кога може да започнете да приемате отново FYLREVVY.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

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

Следните заболявания са съобщавани по-често при жени, които използват ХЗТ, в сравнение с жени, които не използват ХЗТ:

- рак на гърдата;
- необичаен растеж или рак на лигавицата на матката (ендометриална хиперплазия или рак);
- рак на яйчниците;
- кръвни съсиреци във вените на краката или белите дробове (венозна тромбоемболия);
- заболяване на сърцето;
- инсулт;
- възможна загуба на памет, ако приемът на ХЗТ е започнал след 65-годишна възраст.

Липсва опит при ХЗТ, съдържаща естетрол.

За повече информация относно тези нежелани реакции, вижте точка 2.

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на употребата на FYLREVVY:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- вагинално кървене;
- удебеляване на лигавицата на матката (удебеляване на ендометриума);

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- вагинална гъбична инфекция (кандидоза);
- нераково образуване на матката (маточна лейомиома);
- виене на свят;
- болка в долната част на корема,
- болка в корема;
- подуване на корема;
- гадене;
- запек;
- болка в ръцете или краката (болка в крайник);
- необичаен растеж на лигавицата на матката (нарушение на пролиферативния ендометриум);
- болка в гърдите;
- болезненост на гърдите;
- болка в зърната;
- контракции на матката;
- вагинално течение;
- сърбеж на външните полови органи или влагалището (вулвовагинален прурит);
- прекомерна умора (астения);
- повишаване на телото.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

- вредни кръвни съсиреци във вена, например
 - в крака или стъпалото (дълбока венозна тромбоза)
 - в белия дроб (т.е. белодробна емболия)
- сърбящ кожен обрив (уртикария);
- прекомерно удебеляване на лигавицата на матката (ендометриална хиперплазия);
- полипи (малки образувания) в матката;
- растеж на лигавицата на матката (ендометриум) в мускулния слой на матката (аденомиоза);
- бучка в гърдите;
- подути гърди;
- кухина, изпълнена с течност, в яйчниците (киста на яйчниците);
- подуване на ръцете или краката (периферен оток).

Следните нежелани реакции са съобщавани при други ХЗТ:

- болест на жлъчния мехур;
- различни нарушения на кожата:
 - промяна в цвета на кожата, особено на лицето или шията, известно като „петна на бременността“ (хлоазма);
 - болезнени червеникави възли по кожата (еритема нодозум);
 - обрив със зачервяване като мишена или язви (еритема мултиформе).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате FYLREVY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа FYLREVV

- Активното вещество е естетрол.

FYLREVV 14,2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 14,2 mg естетрол (като естетрол монохидрат).

FYLREVV 18,9 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 18,9 mg естетрол (като естетрол монохидрат).

- Другите съставки са:

Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, натриев нишестен гликолат (вижте точка 2, „FYLREVV съдържа лактоза и натрий“), царевично нишесте, повидон К30, магнезиев стеарат (E572).

Покритие на таблетката: хипромелоза (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), талк (E553b), хидрогенирано памучно масло, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

Как изглежда FYLREVV и какво съдържа опаковката

FYLREVV 14,2 mg филмирани таблетки

Филмираната таблетка е оранжева, с диаметър 6 mm, кръгла, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение с форма на капка от едната страна.

FYLREVV 18,9 mg филмирани таблетки

Филмираната таблетка е жълта, с диаметър 6 mm, кръгла, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение с форма на капка от едната страна.

FYLREVV е наличен в прозрачен PVC/алуминиев блистер, съдържащ 28 филмирани таблетки, опаковани в кутия с etui чанта за съхранение.

Видове опаковки: 28, 84 или 168 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Унгария

Производител

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest
Унгария

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>