

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FYLREVVY 14,2 mg potahované tablety

FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### FYLREVVY 14,2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14,2 mg estetrolu (jako monohydrát estetrolu).

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 42,9 mg monohydrátu laktózy.

### FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 18,9 mg estetrolu (jako monohydrát estetrolu).

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 37,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### FYLREVVY 14,2 mg potahované tablety

Potahovaná tableta je oranžová, o průměru 6 mm, kulatá, bikonvexní, na jedné straně má vyražené logo ve tvaru kapky.

### FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety

Potahovaná tableta je žlutá, o průměru 6 mm, kulatá, bikonvexní, na jedné straně má vyražené logo ve tvaru kapky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční léčba (HST) příznaků nedostatku estrogenu u postmenopauzálních žen, které prodělaly hysterektomii.

Hormonální substituční léčba (HST) příznaků nedostatku estrogenu u postmenopauzálních žen, které mají dělohu a které jsou více než 12 měsíců po menopauze.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Fylrevy obsahuje samotný estrogen.

### Dávkování

Užívá se jedna tableta perorálně jednou denně přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla, v případě potřeby s malým množstvím vody.

Doporučuje se kontinuální podávání.

Při zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a při jejím pokračování je třeba použít nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

#### *Ženy s dělohou*

Léčba má být zahájena přípravkem FYLREVVY v dávce 14,2 mg. Pokud nedojde k dostatečné odpovědi v podobě zmírnění příznaků, může být dávka zvýšena přípravkem FYLREVVY v dávce 18,9 mg.

Progestogen schválený jako přídatná léčba k léčbě estrogenem má být přidáván kontinuálně.

#### *Ženy po hysterektomii*

Dávka má být 18,9 mg přípravku FYLREVVY.

Pokud nebyla dříve diagnostikována endometrióza, nedoporučuje se přidávat progestogen u žen po hysterektomii.

#### *Zahájení nebo změna léčby*

U žen, které neužívají HST, nebo u žen, které přecházejí z přípravku HST obsahujícího pouze estrogen nebo z kombinovaného přípravku HST, lze léčbu zahájit v kterýkoli vhodný den. U žen, které přecházejí z cyklického nebo sekvenčního režimu HST, má být léčba zahájena den po ukončení předchozího režimu.

#### *Postup při vynechání tablet*

Pokud žena zapomene užít tabletu, má ji užít co nejdříve. Pokud uplyne více než 12 hodin, má se pokračovat v léčbě další tabletou, aniž by se užívala zapomenutá tableta.

Vynechané tablety mohou u žen s dělohou zvýšit pravděpodobnost krvácení z průniku nebo špinění.

#### *Porucha funkce jater*

Estetrol je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám (viz bod 4.3).

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Estetrol není doporučený u žen se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin.

U pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

### *Pediatrická populace*

Užívání estetrolu u pediatrické populace v indikaci HST pro příznaky nedostatku estrogenu u postmenopauzálních žen není relevantní.

### *Starší pacientky*

Nebyla studována bezpečnost a účinnost estetrolu u žen začínajících léčbu ve věku 65 let a více. Pro tuto populaci nelze stanovit doporučené dávkování.

### Způsob podání

Perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Známý, v anamnéze uváděný nebo suspektní karcinom prsu;
- Známé, v anamnéze uváděné nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria);
- Nediagnostikované krvácení z genitálií;
- Neléčená hyperplazie endometria;
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie);
- Známá trombofilní porucha (např. deficience proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily k normálním hodnotám;
- Porfyrie.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Procento vaginálního krvácení bylo 66,8 % a procento poruch proliferace endometria bylo 5,4 % v pilotní studii fáze 3 u žen bez hysterektomie, u kterých uplynulo od poslední menstruace nejméně 12 měsíců a které byly léčeny estetrolem v dávce 18,9 mg v kombinaci s kontinuálně podávaným progesteronem (P4) v dávce 100 mg (viz také bod 4.8). Lze použít vyšší dávky P4 nebo jiný progestogen schválený jako přídatná léčba k léčbě estrogenem, avšak údaje o bezpečnosti a snášenlivosti v kombinaci s estetrolem nejsou k dispozici.

Léčba postmenopauzálních symptomů estetrolem má být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HST pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HST v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

### Lékařské vyšetření/kontroly

Před zahájením nebo obnovením HST je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HST. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na

stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsech mají hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních pacientek.

### Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby estrotem zhoršit, především následující:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza;
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže);
- Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž karcinomu prsu v první linii;
- Hypertenze;
- Porucha funkce jater (např. adenom jater);
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj;
- Cholelitiáza;
- Migréna nebo (silné) bolesti hlavy;
- Systémový lupus erythematosus;
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže);
- Epilepsie;
- Astma;
- Otokleróza.

### Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater;
- Významné zvýšení krevního tlaku;
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy;
- Těhotenství.

### Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogény podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogény neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšené po dobu minimálně 10 let.

Přidání progestagenu do kontinuální kombinované léčby estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HST obsahující samotný estrogen.

V prvních měsících léčby může dojít ke krvácení z průniku a špinění. Pokud ke krvácení z průniku nebo špinění dojde po určité době, kdy pacientka užívá léčbu, nebo pokud krvácení pokračuje po přerušení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčinu, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

Neoponovaná stimulace estrogenem může vést ke vzniku prekanceróz nebo malignit v reziduálních ohniscích endometriózy. Proto je třeba u žen, které prodělaly hysterektomii z důvodu endometriózy, zvážit přidání progestanů k estrogenové HST, pokud je známo, že se u nich vyskytuje reziduální endometrióza.

### Karcinom prsu

Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a možná i HST obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HST.

#### *Léčba samotným estrogenem*

V hodnocení WHI nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika karcinomu prsu u žen, které absolvovaly hysterektomii a užívaly HST obsahující samotný estrogen. Z observačních studií bylo převážně zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je významně nižší, než riziko zjištěné u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HST. Pokud byla HST užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HST, především kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HST obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogenu a progestagenu. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně studie WHI, naznačují, že užívání kombinované HST může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

### Žilní tromboembolismus

HST je spojována s 1,3-3násobným zvýšením rizika rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takových příhod je pravděpodobnější v prvním roce užívání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky se známou trombofilií mají zvýšené riziko VTE a HST může k tomuto riziku přispívat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Mezi všeobecně uznávané rizikové faktory VTE patří užívání estrogenu, vyšší věk, velké operace, prodloužená imobilizace, obezita ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematodes (SLE) a zhoubná nádorová onemocnění. Ohledně možné úlohy varixů při vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší imobilizace, doporučuje se

dočasně HST vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně mobilní.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného v první linii, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficiencie antitrombinu, proteinu S, proteinu C nebo kombinace defektů), je HST kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HST.

Pokud dojde ke vzniku VTE po zahájení léčby, léčivý přípravek má být vysazen. Pacientky je třeba poučit, aby se okamžitě spojily se svým lékařem, jestliže si všimnou příznaků potenciální tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi či dyspnoe).

### Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Randomizovaná kontrolovaná klinická hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající ICHS nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HST obsahující samotný estrogen.

#### *Samotný estrogen*

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika ICHS u žen po hysterektomii, které se léčí samotným estrogenem.

### Ischemická cévní mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko cévní mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

### Další stavy

Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba pacientky s kardiální nebo renální insuficiencí pečlivě sledovat.

Během hormonální substituční terapie nebo během substituce estrogeny je nutné pečlivě sledovat ženy s preexistující hypertriacylglycerolemií, protože při léčbě estrogeny byly u těchto žen pozorovány vzácné případy výrazného vzestupu hladin plazmatických triacylglycerolů vedoucích k pankreatitidě.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Estrogeny zvyšují hladiny tyroxin vázajícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení hladin celkových hormonů štítné žlázy v cirkulaci na základě stanovení jódu vázaného na bílkoviny (PBI), hladin T4 (stanoveno chromatograficky či radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanoveno radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 pryskyřicí je snižené, což svědčí pro zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou alterovány. Může dojít k elevaci i dalších vázajících proteinů v séru, tj. kortikoidy vázajícího globulinu (CBG), pohlavní hormony vázajícího globulinu (SHBG),

což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v cirkulaci. Koncentrace volných a biologicky aktivních hormonů se nemění. Jiné plazmatické bílkoviny mohou být zvýšeny (angiotenzinogen/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HST nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HST nebo HST obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

#### Zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT)

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Viz bod 4.5.

#### Pomocné látky

##### *Laktóza*

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

##### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Účinky jiných léčivých přípravků na estetrol

Estetrol je převážně glukuronizován enzymem UDP- glukuronosyltransferáza 2B7 (UGT2B7). Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní interakce estetrolu a silného inhibitoru UGT kyselinou valproovou. Enzymy cytochromu P450 (CYP450) nehrají významnou roli v metabolismu estetrolu. Interakce estetrolu s látkami, o nichž je známo, že indukují nebo inhibují enzymy CYP450, je proto nepravděpodobná.

#### Účinky estetrolu na jiné léčivé přípravky

Na základě *in vitro* inhibičních studií je interakce estetrolu s metabolismem jiných léčivých látek nepravděpodobná.

#### Farmakodynamické interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu bylo zvýšení ALT více než 5krát nad horní hranicí normálu významně častější u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC. Kromě toho bylo zvýšení ALT pozorováno také u žen užívajících léky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC, v kombinaci s glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem.

U žen užívajících léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj, byla míra zvýšení ALT podobná jako u žen, které neužívaly žádné estrogény; vzhledem k omezenému počtu žen užívajících tyto jiné estrogény je však třeba opatrnosti při současném podávání s následujícími kombinovanými léčebnými režimy: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj, glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek Fylrevy není indikován během těhotenství. Pokud během užívání přípravku dojde k otěhotnění, jeho další užívání musí být ihned ukončeno.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě zkušeností získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivé látky.

Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií týkajících se neúmyslné expozice plodu estrogenům neprokázaly žádné teratogenní nebo fetotoxické účinky.

##### Kojení

Přípravek Fylrevy není indikován v období kojení.

##### Fertilita

Přípravek Fylrevy není indikován u žen ve fertilním věku.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Fylrevy nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u žen po menopauze bez hysterektomie, u kterých uplynulo od poslední menstruace alespoň 12 měsíců a které byly vystaveny estetrolu spolu s progesteronem, bylo ztluštění endometria (> 4 mm, 71,3 %), vaginální krvácení (66,8 %) a porucha proliferativního endometria (DPE) (5,4 %). Dalšími nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u žen s dělohou nebo bez ní byla citlivost prsů (8,7 %) a bolest prsů (5,6 %). Kromě nežádoucích účinků souvisejících s dělohou nebyl zaznamenán žádný další rozdíl v bezpečnostním profilu u žen s dělohou nebo bez ní.

*Tabulkový seznam nežádoucích účinků*

Bezpečnost estetrolu byla hodnocena v jedné klinické studii fáze 2 a dvou klinických studiích fáze 3 (studie 1 a studie 2), do kterých bylo zařazeno 2 606 žen po menopauze (1 290 bylo léčeno samotným estetrolem v dávce 14,2 mg nebo 18,9 mg, 463 bylo léčeno placebem a 853 žen, u nichž uplynulo od poslední menstruace nejméně 12 měsíců, bylo léčeno estetrolem v dávce 18,9 mg v kombinaci s P4 v dávce 100 mg).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií uvedené v tabulce 1 jsou klasifikovány podle frekvence a třídy orgánového systému. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka č. 1: Seznam nežádoucích účinků**

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		vulvovaginální kandidóza	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		leiomyom dělohy	
Poruchy nervového systému		závrat'	
Cévní poruchy			venózní tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy		bolest v podbřišku <sup>a</sup> abdominální bolest abdominální distenze nauzea obstipace	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			urtikarie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest končetiny	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	vaginální krvácení <sup>b</sup> ztluštění endometria	porucha proliferativního endometria bolest prsů citlivost prsů bolest bradavek spasmus dělohy vaginální výtok vulvovaginální pruritus	hyperplazie endometria, polyp endometria <sup>c</sup> adenomatóza útvár v prsu <sup>d</sup> otok prsů <sup>e</sup> ovariální cysta
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie	periferní otok
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	

<sup>a</sup>včetně bolesti v oblasti pánve

<sup>b</sup>včetně děložního krvácení a intermenstuačního krvácení

<sup>c</sup>včetně cervikálních polypů a děložních polypů

<sup>d</sup>včetně fyloidního tumoru, cyst prsu, abnormálního prsního skenu

<sup>e</sup>včetně zvětšení prsů, nadměrného prokrvení prsů

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Riziko karcinomu prsu*

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Jakékoliv zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogenu a progestagenu.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

### **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

#### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v pětiletém období (50-54 let) <sup>a</sup>	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po pětiletém období
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

<sup>a</sup> Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

#### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v desetiletém období (50-59 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po desetiletém období
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

**Americká studie WHI – dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST v pětiletém období (95% CI)
<b>Samotné estrogény (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
<b>Estrogen + progestogen (CEE+MPA) ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*Studie WHI u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu.

‡ Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HST, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HST neužívaly.

*Riziko karcinomu endometria*

- Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1 000 žen s dělohou, které nepoužívají HST.

U žen s dělohou se používání HST obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1 000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HST ve studii MWS nezvýšilo toto riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

*Riziko karcinomu ovarií*

Užívání HST obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogenu a progestagenu je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HST, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31– 1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

*Riziko žilního tromboembolismu*

HST je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v tabulce:

### Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST
<b>Samotný perorální estrogen*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Perorální kombinace estrogen/progestagen</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Studie u žen bez dělohy

#### Riziko ischemické choroby srdeční (ICHS)

- Riziko ischemické choroby srdeční u žen ve věku nad 60 let užívajících HST obsahující kombinaci estrogenu a progestagenu se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

#### Riziko ischemické cévní mozkové příhody

- Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogenu a progestagenu je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se během léčby HST nezvyšuje.
- Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

### Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické cévní mozkové příhody\* při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**\*

## 4.9 Předávkování

Příznaky předávkování přípravky obsahujícími estrogen mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, citlivost prsů, závrať, bolest břicha, ospalost/únavu a může dojít ke krvácení z vysazení. Na základě studií provedených s jednorázovou dávkou 94,4 mg a opakovanými dávkami 37,8 mg estetrolu se mohou objevit také příznaky citlivosti bradavek a bolesti v pánevní oblasti. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, přírodní a polosyntetické estrogeny, samotné, ATC kód: G03CA10

### Mechanismus účinku

Léčivá látka, syntetický estetrol, je chemicky a biologicky identický s endogenním estetolem, který je produkován v průběhu těhotenství lidskými fetálními játry.

Estetrol nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje příznaky menopauzy, včetně vazomotorických symptomů (VMS).

### Informace z klinických studií

Klinická účinnost a bezpečnost estetrolu v dávce 14,2 mg a 18,9 mg byly hodnoceny ve dvou multicentrických klinických studiích fáze 3 (studie 1 a studie 2). Obě studie měly dvě části: část 1 (randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná) se zaměřovala hlavně na účinnost a část 2 (otevřená, jednoramenná) na bezpečnost.

#### *Úleva od příznaků nedostatku estrogenu*

Účinnost estetrolu při úlevě od VMS byla hodnocena u postmenopauzálních žen se středně těžkými až těžkými VMS v části 1 studií 1 a 2. Celkem bylo randomizováno 628 žen po hysterektomii (z nichž 419 bylo léčeno estetolem v dávce 14,2 mg nebo 18,9 mg a 209 bylo léčeno placebem) a 591 žen bez hysterektomie (z nichž 392 bylo léčeno estetolem v dávce 14,2 mg nebo 18,9 mg a 199 bylo léčeno placebem).

Čtyři souběžné primární cíle účinnosti pro obě studie byly změna týdenní frekvence a průměrné závažnosti středně těžkých až těžkých VMS po 4 týdnech a 12 týdnech oproti výchozímu stavu.

Úleva od menopauzálních symptomů byla dosažena během prvních několika týdnů léčby a udržela se po celou dobu léčby.

V obou pivotních klinických studiích, zahrnujících ženy bez hysterektomie, u nichž uplynulo od poslední menstruace alespoň 12 měsíců, a ženy po hysterektomii, vykazovaly jednou denně podávané perorální dávky estetrolu v dávce 14,2 mg a 18,9 mg statisticky významné snížení týdenní frekvence středně závažných až závažných VMS po 4 týdnech ve srovnání s placebem. Statisticky významné snížení přetrvávalo po 12 týdnech léčby.

Jednou denně podávané perorální dávky 18,9 mg estetrolu vykazovaly statisticky významné snížení závažnosti středně těžkých až těžkých VMS po 4 týdnech a 12 týdnech ve srovnání s placebem. Statisticky významné snížení závažnosti VMS bylo také pozorováno u estetrolu v dávce 14,2 mg v obou časových bodech ve studii 1, ale ne ve studii 2.

Výsledky změny týdenní frekvence a průměrné závažnosti středně těžkých až těžkých VMS z části 1 studie 1 a části 1 studie 2 jsou uvedeny v tabulce 2 pro estetrol v dávce 14,2 mg a v tabulce 3 pro estetrol v dávce 18,9 mg.

**Tabulka 2: Účinek estetrolu v dávce 14,2 mg na týdenní frekvenci a průměrnou závažnost středně těžkých až těžkých VMS ve 4. a 12. týdnu – ženy bez hysterektomie, u kterých uplynulo od poslední menstruace alespoň 12 měsíců, a ženy po hysterektomii (studie 1, část 1 a studie 2, část 1)**

Parametr	Studie 1, část 1		Studie 2, část 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	n=200	n=200	n=185	n=185
<b>Frekvence VMS</b>				
<b>Výchozí stav</b>				
Průměr (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
<b>Změna od výchozího stavu do 4. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% CI	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p-hodnota vs placebo	0,0181	-	0,0249	-
<b>Změna od výchozího stavu do 12. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% CI	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p-hodnota vs placebo	0,0002	-	0,0020	-
<b>Závažnost VMS</b>				
<b>Výchozí stav</b>				
Průměr (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
<b>Změna od výchozího stavu do 4. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% CI	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p-hodnota vs placebo	0,0096	-	0,5901	-
<b>Změna od výchozího stavu do 12. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% CI	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p-hodnota vs placebo	<0,0001	-	0,8533	-

CI: interval spolehlivosti; LS průměr: průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců od výchozí hodnoty odhadnutý z modelu MMRM; MMRM: model smíšených efektů pro opakovaná měření; SD: směrodatná odchylka; SE: standardní chyba

**Tabulka 3: Účinek estetrolu v dávce 18,9 mg na týdenní frekvenci a průměrnou závažnost středně těžkých až těžkých VMS ve 4. a 12. týdnu – ženy bez hysterektomie, u nichž uplynulo od poslední menstruace alespoň 12 měsíců, a ženy po hysterektomii (studie 1, část 1 a studie 2, část 1)**

Parametr	Studie 1, část 1		Studie 2, část 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	n=197	n=200	n=186	n=185
<b>Frekvence VMS</b>				
<b>Výchozí stav</b>				
Průměr (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
<b>Změna od výchozího stavu do 4. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% CI	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p-hodnota vs placebo	0,0002	-	0,0138	-
<b>Změna od výchozího stavu do 12. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% CI	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
p-hodnota vs placebo	<0,0001	-	0,0002	-
<b>Závažnost VMS</b>				
<b>Výchozí stav</b>				
Průměr (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
<b>Změna od výchozího stavu do 4. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% CI	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
p-hodnota vs placebo	0,0022	-	0,0075	-
<b>Změna od výchozího stavu do 12. týdne</b>				
LS průměr (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS průměr rozdíl vs placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% CI	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
p-hodnota vs placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

CI: interval spolehlivosti; LS průměr: průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců od výchozí hodnoty odhadnutý z modelu MMRM; MMRM: model smíšených efektů pro opakovaná měření; SD: směrodatná odchylka; SE: standardní chyba

#### *Bezpečnost endometria*

Bezpečnost endometria při podávání estetrolu v dávce 18,9 mg v kombinaci s P4 v dávce 100 mg byla hodnocena u 346 žen po menopauze bez hysterektomie v rámci jednorocní otevřené studie (studie 1, část 2), z nichž 325 podstoupilo po 1 roce vyhodnotitelnou biopsii endometria. V subpopulaci žen, u nichž uplynulo od poslední menstruace alespoň 12 měsíců, byla bezpečnost endometria hodnocena u 316 žen, z nichž 298 podstoupilo po 1 roce vyhodnotitelnou biopsii endometria.

Během klinické studie odhalilo hodnocení endometriálních biopsií odebraných po 12 měsících nebo při předčasném ukončení studie 1 případ endometriální hyperplazie bez atypie, žádný případ endometriální hyperplazie s atypií a žádný případ karcinomu endometria (N = 1/325, 0,3 %; oboustranné 95% CI: 0,0–1,7 %). V analýze subpopulace žen bez hysterektomie, u nichž uplynulo od poslední menstruace alespoň 12 měsíců (n = 298), byl bodový odhad 0,3 % (dvoustranný 95% CI: 0,0–1,9 %).

#### *Vzorce krvácení*

V části 2 studie 1 dostávalo 853 žen bez hysterektomie, u nichž uplynulo od poslední menstruace nejméně 12 měsíců, nepřetržitě po dobu až 53 týdnů 18,9 mg estetrolu se 100 mg P4. U 37,8 % žen nebylo během 10. až 12. měsíce léčby pozorováno krvácení ani špinění. Krvácení a/nebo špinění se objevilo u 77,2 % žen během prvních tří měsíců léčby a u 62,2 % během 10. až 12. měsíce léčby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Estetrol se po požití rychle vstřebává. Po požití estetrolu v dávce 14,2 mg a 18,9 mg ve formě tablet jsou průměrné maximální plazmatické koncentrace 17,9 ng/ml a 17,3-20,75 ng/ml dosaženy za 0,47-0,63 hodiny po jednorázovém požití. Míra expozice estetrolu je podobná bez ohledu na příjem potravy. Maximální pozorovaná plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) estetrolu se po příjmu potravy snížila přibližně o 50 %. Maximální koncentrace estetrolu je dosažena dříve nalačno než po jídle (medián času maximální pozorované plazmatické koncentrace ( $T_{max}$ ) je 0,5 hodiny nalačno ve srovnání s 1 hodinou po jídle).

Na základě výsledků studie hmotnostní bilance byla biologická dostupnost estetrolu odhadnuta na nejméně 69 %.

Po opakovaných dávkách 14,2 mg estetrolu podávaných jednou denně po dobu 14 dnů je medián  $T_{max,ss}$  přibližně 0,5 hodiny. Ustáleného stavu je dosaženo po 6 až 8 dnech. V ustáleném stavu jsou  $C_{max}$ , průměrná koncentrace a minimální koncentrace (minimální hladina) 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml a 1,42 ng/ml.

Po opakovaných dávkách 18,9 mg estetrolu podávaných jednou denně po dobu 8 dnů je medián  $T_{max,ss}$  přibližně 0,5 hodiny. Ustáleného stavu je dosaženo po 6 až 8 dnech. V ustáleném stavu jsou  $C_{max}$ , průměrná koncentrace a minimální koncentrace (minimální hladina) 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml a 1,59 ng/ml.

### Distribuce

Farmakokinetika estetrolu je charakterizována rychlou distribuční fází; je distribuován a pravděpodobně reabsorbován enterohepatální cyklací během prvních 18 hodin po perorálním podání. Objem distribuce stanovený po perorálním podání jedné dávky 14,2 mg byl vysoký, což naznačuje, že estetrol je široce distribuován v tkáních.

Estetrol se neváže na SHBG (globulin vázající pohlavní hormony). Estetrol vykazoval střední vazbu na lidské plazmatické proteiny (45,5 až 50,4 %). Estetrol je rovnoměrně distribuován mezi červenými krvinkami a plazmou.

Studie *in vitro* ukázaly, že estetrol je substrátem transportéru P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP). Současné podávání léků, které ovlivňují aktivitu P-gp a BCRP, však pravděpodobně nepovede ke klinicky relevantní lékové interakci s estetrolem.

## Biotransformace

Po perorálním podání prochází estetrol rozsáhlou 2. fází metabolismu a vytváří konjugáty glukuronidu a sulfátu. Dva hlavní metabolity estetrol-3-glukuronid a estetrol-16-glukuronid mají zanedbatelnou estrogenní aktivitu. UGT2B7 je dominantní izoforma UGT, která se podílí na biotransformaci estetrolu na přímý glukuronid. Estetrol prochází sulfatací, zejména prostřednictvím specifické estrogenové sulfotransferázy (SULT1E1).

## Eliminace

Terminální poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) estetrolu po jednorázovém podání i v ustáleném stavu byl přibližně 24 hodin.

Po podání jedné dávky perorálního roztoku 15 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-estetrolu bylo přibližně 69 % celkové radioaktivity zjištěno v moči a 21,9 % ve stolici.

## Linearita/nelinearita

Při podávání v dávkách 4,7 mg až 94,4 mg (jednorázové podání) nevykazují hladiny estetrolu v plazmě žádnou relevantní odchylku od proporcionality dávky.

## Ustálený stav

Ustáleného stavu je dosaženo po 6-8 dnech. Po opakovaném podání perorální denní dávky estetrolu 14,2 mg nebo 18,9 mg byla maximální plazmatická koncentrace ( $C_{\max}$ ) estetrolu přibližně 16,69 ng/ml a 19,60 mg/ml dosažena 0,18-2 hodiny po podání dávky. Průměrné koncentrace v plazmě jsou 3,08 ng/ml a 3,50 ng/ml. Akumulace je velmi omezená, přičemž denní hodnota plochy pod křivkou (AUC) v ustáleném stavu je o 60 % větší než po jednorázovém podání a nebylo pozorováno zvýšení  $C_{\max}$ .

## Zvláštní skupiny pacientek

### *Porucha funkce jater*

Byla provedena studie s jednorázovou perorální dávkou 18,9 mg estetrolu podávanou ženám s normální funkcí jater, lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh).

Výsledky ukazují, že poměry  $C_{\max}$  a  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  pro estetrol byly ~1,7násobek a ~1,1násobek (v uvedeném pořadí) u lehké poruchy funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater, ~1,9násobek a ~1násobek (v uvedeném pořadí) u středně těžké poruchy funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater, a ~5,4násobek a ~1,9násobek (v uvedeném pořadí) u těžké poruchy funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater.

### *Porucha funkce ledvin*

Studie hodnotící vliv onemocnění ledvin na farmakokinetiku estetrolu byla provedena s jednorázovou perorální dávkou 18,9 mg estetrolu podanou ženám s normální funkcí ledvin, lehkou poruchou funkce ledvin (absolutní glomerulární filtrace (GFR)  $< 90$  až  $\geq 60$  ml/min), středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR  $< 60$  až  $\geq 30$  ml/min) a těžkou poruchou funkce ledvin (GFR  $< 30$  ml/min).

$C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  pro estetrol byly ~1,1násobek a ~1,7násobek, v uvedeném pořadí, u lehké poruchy funkce ledvin oproti subjektům s normální funkcí ledvin; ~1,8násobek a ~2,3násobek, v uvedeném pořadí, u středně těžké poruchy funkce ledvin oproti subjektům s normální funkcí ledvin a ~1,5násobek a ~2,3násobek, v uvedeném pořadí, u těžké poruchy funkce ledvin oproti subjektům s normální funkcí ledvin.

Renální clearance (CL<sub>r</sub>) byla snížena o 20 % ve skupině s lehkou poruchou funkce ledvin, o 40 % ve skupině se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 71 % ve skupině s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin.

Výsledky studie naznačují, že zvýšení plazmatické expozice estetrolu u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin může mít klinický význam (viz bod 4.2).

#### Další zvláštní skupiny pacientek

##### *Etnické skupiny*

Po jednorázovém podání 14,2 mg estetrolu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky estetrolu mezi ženami japonského a kavkazského etnika.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity při opakovaných dávkách estetrolu ukázaly očekávané estrogení a gestagení účinky. Studie reprodukční toxicity odhalily embryotoxické a fetotoxické účinky u zvířat, které jsou považovány za specifické pro daný druh.

Estetrol není považován za genotoxický. Je však známo, že díky svému hormonálnímu působení mohou pohlavní steroidy podporovat růst určitých hormonálně závislých tkání a nádorů.

Studie posuzující rizika pro životní prostředí ukázaly, že estetrol může představovat riziko pro vodní prostředí a podzemní vody.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety*

Monohydrát laktózy

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Kukuřičný škrob

Povidon K 30

Magnesium-stearát (E 572)

#### *Potahová vrstva tablety*

Hypromelóza (E 464)

Hyprolóza (E 463)

Mastek (E 553b)

Hydrogenovaný bavlníkový olej

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný PVC/Al blistr obsahující 28 potahovaných tablet v krabičce s etui pouzdrém.

### Velikosti balení

28, 84 nebo 168 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

FYLREVVY 14,2 mg potahované tablety

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleibrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FYLREVVY 14,2 mg potahované tablety  
estetrol

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14,2 mg estetrolu (jako monohydrát estetrolu).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

168 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

FYLREVVY 14,2 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FYLREVY 14,2 mg potahované tablety  
estetrol

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA ETUI POUZDRU**

**ETUI POUZDRO**

Fylrevy

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety  
estetrol

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 18,9 mg estetrolu (jako monohydrát estetrolu).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

168 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

FYLREVVY 18,9 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety  
estetrol

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA ETUI POUZDRU**

**ETUI POUZDRO**

Fylrevy

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatku**

FYLREVVY 14,2 mg potahované tablety  
FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety  
estetrol

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek FYLREVVY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek FYLREVVY užívat
3. Jak se přípravek FYLREVVY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek FYLREVVY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Fylrevy a k čemu se používá**

Přípravek Fylrevy je hormonální substituční léčba (HST). Obsahuje přirozený estrogenní hormon, estetrol. Přípravek Fylrevy se používá:

- u postmenopauzálních žen (žen po přechodu), jejichž děloha byla odstraněna (podstoupily hysterektomii)  
a
- u postmenopauzálních žen (žen po přechodu), které mají dělohu (nepodstoupily hysterektomii) a od jejichž posledního přirozeného menstruačního krvácení uplynulo nejméně 12 měsíců.

### **Zmírnění příznaků vyskytujících se po menopauze (po přechodu)**

V období menopauzy se snižuje množství estrogenu, které si je schopno tělo samo vytvořit, což vyvolává řadu doprovodných příznaků jako např. pocit horka v obličeji, na krku nebo na hrudníku („návaly horka“). Přípravek Fylrevy Vám bude předepsán pouze v případě, že příznaky menopauzy výrazným způsobem snižují kvalitu Vašeho života.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fylregvy užívat**

#### **Anamnéza a pravidelné prohlídky**

Užívání hormonální substituční léčby (HST) má určitá rizika, která je nutno zvážit, jestliže se rozhoduje o začátku užívání nebo o pokračování v užívání této léčby.

Zkušenosti s léčbou žen s předčasnou menopauzou (při selhání činnosti vaječnicků nebo po jejich chirurgickém odstranění) jsou omezené. Pokud máte předčasnou menopauzu, rizika užívání HST mohou být odlišná. Promluvte si o tom se svým lékařem.

Než začnete užívat HST (poprvé nebo znovu po určité době) lékař s Vámi sepíše Vaši osobní a rodinnou anamnézu. Lékař se může rozhodnout provést celkové vyšetření. To může zahrnovat vyšetření prsů a/nebo interní vyšetření, bude-li potřeba.

Jakmile začnete přípravek Fylrevy užívat, máte chodit k svému lékaři na pravidelné kontroly (nejméně jedenkrát za rok). Při těchto kontrolách si s lékařem promluvte o přínosu a rizicích další léčby přípravkem Fylrevy.

Chodte na pravidelné preventivní kontroly prsů dle pokynů lékaře.

### Neužívejte přípravek Fylrevy

Pokud se Vás týká některý z dále uvedených stavů. Pokud si nejste v některém níže uvedeném bodě jistá, **řekněte to svému lékaři**, než začnete přípravek Fylrevy užívat.

Neužívejte přípravek Fylrevy:

- pokud jste **alergická na estetrol** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- pokud máte **rakovinu prsu** nebo pokud jste ji někdy v minulosti prodělala nebo pokud máte podezření na toto onemocnění;
- pokud máte **zhoubný nádor, který je citlivý na estrogény**, například rakovinu výstelky dělohy (endometria), nebo existuje-li na něj podezření;
- pokud máte **neobjasněné vaginální (poševní) krvácení**;
- pokud máte **výrazné ztlustění výstelky dělohy (endometriální hyperplazie)**, které není léčeno;
- pokud máte nebo jste někdy měla **krevní sraženinu v žilách** (trombózu), například v dolních končetinách (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie);
- pokud máte **poruchu krevní srážlivosti** (jako nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu);
- pokud máte nebo jste měla nedávno onemocnění způsobené krevní sraženinou v tepnách, například **srdeční infarkt, mrtvici nebo anginu pectoris**;
- pokud máte nebo jste někdy dříve měla **jaterní onemocnění** a jaterní testy se ještě nevrátily k normálním hodnotám;
- pokud máte vzácnou krevní poruchu zvanou **porfyrie**, která se dědí v některých rodinách (vrozená porucha).

Objeví-li se kterýkoli z těchto stavů poprvé v průběhu léčby přípravkem Fylrevy, okamžitě přerušete užívání a poraďte se s lékařem.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Fylrevy se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Sdělte svému lékaři před začátkem léčby, pokud jste někdy měla některou z níže uvedených poruch, protože se mohou navrátit nebo zhoršit během léčby přípravkem Fylrevy, v takovém případě máte chodit na lékařské kontroly častěji:

- myomy v děloze;
- růst děložní výstelky mimo dělohu (endometrióza) nebo nadměrný růst děložní výstelky (endometriální hyperplazie);
- zvýšené riziko vzniku krevních sraženin (viz bod „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“);

- zvýšené riziko nádoru, který je závislý na estrogenech (pokud Vaše matka, sestra nebo babička měly rakovinu prsu);
- vysoký krevní tlak;
- onemocnění jater jako například nezhoubný (benigní) nádor jater;
- cukrovka (diabetes);
- žlučnickové kameny;
- migréna nebo silné bolesti hlavy;
- onemocnění imunitního systému, které postihuje mnoho orgánů v těle (systémový lupus erythematosus, SLE);
- epilepsie;
- astma;
- onemocnění postihující ušní bubínek nebo sluch (otoskleróza);
- velmi vysoká hladina tuků v krvi (triacylglycerolů);
- zadržování tekutiny způsobené problémy se srdcem nebo ledvinami;
- dědičný a získaný angioedém.

### **Přestaňte užívat přípravek Fylrevy a okamžitě vyhledejte lékaře**

Pokud se při užívání HST u Vás objeví kterýkoli z následujících stavů:

- kterýkoli ze stavů vyjmenovaných v části „NEUŽÍVEJTE přípravek Fylrevy“;
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka). To může být známkou jaterního onemocnění;
- otok obličeje, jazyka a/nebo hrdla a/nebo potíže s polykáním nebo kopřivka spolu s dušností, což může naznačovat angioedém;
- výrazné zvýšení krevního tlaku (příznaky mohou být bolest hlavy, únava, závrať);
- migréně podobná bolest hlavy, která se objevila poprvé ;
- pokud otěhotníte;
- pokud zaznamenáte známky krevní sraženiny jako například:
  - bolestivý otok a zarudnutí dolní končetiny;
  - náhlá bolest na hrudi;
  - obtíže při dýchání ;

Více informací najdete v části „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“.

**Poznámka:** Přípravek Fylrevy není antikoncepce. Pokud od Vaší poslední menstruace uplynulo méně než 12 měsíců nebo nejste starší než 50 let, můžete stále potřebovat antikoncepční ochranu před otěhotněním. Požádejte lékaře o radu.

### **HST a rakovina**

#### **Nadměrné ztlustění děložní výstelky (endometriální hyperplazie) a rakovina výstelky dělohy (rakovina endometria)**

Užívání HST obsahující pouze estrogen zvyšuje riziko nadměrného ztlustění výstelky dělohy (hyperplazie endometria) a rozvoje rakoviny výstelky dělohy (rakovina endometria).

Dodatečné užívání progestagenu nejméně 12 dní z každého 28denního cyklu Vás chrání před tímto zvýšeným rizikem. Pokud jste nepodstoupila odstranění dělohy, pak Vám lékař předepíše ještě samostatně progestagen. Pokud jste podstoupila odstranění dělohy (hysterektomii), poradte se se svým lékařem, zda můžete bezpečně používat tento přípravek bez progestagenu.

Rakovina endometria je diagnostikována průměrně u 5 žen z 1 000 ve věku 50-65 let, kterým nebyla provedena hysterektomie a neužívají HST.

U žen ve věku 50-65 let, kterým nebyla provedena hysterektomie a užívají HST obsahující pouze estrogen, je rakovina endometria diagnostikována přibližně u 10-60 žen z 1 000 (tj. o 5-55 případů více) v závislosti na velikosti dávky a délce užívání.

Přípravek Fylrevy obsahuje vyšší množství estrogenu než jiné přípravky HST, které obsahují samotný estrogen. Míra rizika vzniku rakoviny endometria při užívání spolu s dodatečným užíváním progestagenu není známa.

### **Rakovina prsu**

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen nebo HST obsahující pouze samotný estrogen. Zvýšení rizika závisí na délce užívání HST. Projeví se v průběhu 3 let užívání. Po ukončení HST dodatečné riziko v průběhu času klesá, ale může přetrvávat až po dobu 10 let nebo více, pokud jste HST užívala po dobu delší 5 let.

#### *Srovnání*

Rakovina prsu je v průběhu 5letého období diagnostikována v průměru u 13 až 17 žen z 1 000 ve věku 50 až 54 let, které neužívají HST.

U žen ve věku 50 let, které začnou užívat HST obsahující samotný estrogen a budou ji užívat po dobu 5 let, se vyskytne 16-17 případů na 1 000 žen (tj. o 0 až 3 případy více).

U žen ve věku 50 let, které začnou užívat kombinovanou estrogen-progestagenovou HST a budou ji užívat po dobu 5 let, bude rakovina prsu diagnostikována u 21 žen z 1 000 (tj. o 4 až 8 případů více).

Rakovina prsu je v průběhu 10letého období diagnostikována v průměru u 27 žen z 1 000 ve věku 50 až 59 let, které neužívají HST.

U žen ve věku 50 let, které začnou užívat HST obsahující samotný estrogen a budou ji užívat po dobu 10 let, bude rakovina prsu diagnostikována u 34 žen z 1 000 (tj. o 7 případů více).

U žen ve věku 50 let, které začnou užívat kombinovanou estrogen-progestagenovou HST a budou ji užívat po dobu 10 let, bude rakovina prsu diagnostikována u 48 žen z 1 000 (tj. o 21 případů více).

### **Pravidelně si kontrolujte svá prsa. Navštivte svého lékaře, pokud zjistíte změny, jako je:**

- tvorba důlků v kůži prsů;
- změny bradavky;
- jakákoli bulka (uzlík), kterou vidíte nebo hmatáte.

Navíc doporučujeme účastnit se mamografického screeningového programu, pokud je Vám tato možnost nabídnuta. Je důležité, abyste při mamografii informovala zdravotní sestru/zdravotnický personál, který vyšetření provádí, že užíváte HST, protože tato léčba může zvýšit denzitu (hustotu) prsní tkáně, a tím ovlivnit výsledek mamogramu. Je-li denzita prsní tkáně zvýšena, při mamografii nemusí být zachyceny všechny bulky v tkáni.

### **Karcinom vaječníků (ovarií)**

Výskyt karcinomu vaječníků je poměrně vzácný – mnohem vzácnější než nádorové onemocnění prsu. Užívání HST obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogenu a progestagenu je spojeno s mírně zvýšeným rizikem karcinomu vaječníků.

Riziko karcinomu vaječníků se mění s věkem. Například u přibližně 2 žen z 2 000 ve věku 50 až 54 let, které neužívají HST, bude během 5letého období diagnostikován karcinom vaječníků. U žen, které užívaly HST po dobu 5 let, budou přibližně 3 případy na 2 000 uživatelék (tj. přibližně 1 případ navíc).

## Účinek HST na srdce a krevní oběh

### Krevní sraženiny v žilách (trombóza)

Riziko **krevních sraženin v žilách** je asi 1,3 až 3x vyšší u uživatelék HST než u žen, které HST neužívají, zejména během prvního roku užívání.

Krevní sraženina může mít závažný průběh a pokud vycestuje do plic, může způsobit bolest, dušnost, mdloby nebo dokonce úmrtí.

Pravděpodobnost, že se u Vás vyskytne žilní sraženina, se zvyšuje s věkem a v případě, že se u Vás vyskytne kterýkoli z dále uvedených stavů. Informujte lékaře, jestliže se Vás týká kterákoli z následujících situací:

- nejste schopná delší dobu chodit v důsledku většího chirurgického výkonu, úrazu nebo nemoci (viz také bod 3, Pokud je nutný operační výkon);
- máte výraznou nadváhu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>);
- máte poruchu krevní srážlivosti, která vyžaduje dlouhodobou léčbu léky zabraňujícími tvorbě sraženin;
- pokud někdo z Vašich přímých příbuzných měl někdy sraženinu v dolních končetinách, plicích nebo jiných orgánech;
- máte systémový lupus erythematodes (SLE);
- máte rakovinu.

Známky vzniku krevní sraženiny najdete v části „Přestaňte užívat přípravek Fylrey a okamžitě vyhledejte lékaře“.

### *Srovnání*

U žen mezi 50-60 lety věku, které neužívají HST, je průměrně během 5letého období předpokládán vznik krevních sraženin v žilách u 4-7 žen z 1 000.

U 50-60letých žen, které užívají estrogen/progestagenovou HST po dobu 5 let, je předpokládán vznik krevních sraženin u 9-12 žen z 1 000 (tj. o 5 případů více).

U žen ve věku 50-60 let, kterým byla provedena hysterektomie a užívají přípravky obsahující samotný estrogen, bylo v průběhu 5 let zjištěno 5-8 případů z 1 000 (tj. o 1 případ více).

### **Onemocnění srdce (srdeční infarkt)**

Nejsou žádné důkazy nasvědčující tomu, že by léčba HST byla prevencí srdečního infarktu.

U žen starších 60 let, které užívají estrogen/progestagenovou HST, je prokázána mírně zvýšená náchylnost ke vzniku srdečních onemocnění než u žen, které žádnou HST neužívají.

U žen, kterým byla provedena hysterektomie a užívají přípravky obsahující samotný estrogen, nebylo zjištěno zvýšení rizika srdečních onemocnění.

### **Cévní mozková příhoda**

Riziko cévní mozkové příhody je u žen užívajících HST 1,5x vyšší než u žen, které HST neužívají. Počet případů vzniku cévní mozkové příhody navíc z důvodu užívání HST se s věkem zvyšuje.

### *Srovnání*

U žen mezi 50-60 lety věku, které neužívají HST, je průměrně během 5letého období předpokládán vznik cévní mozkové příhody u 8 žen z 1 000. U 50-60letých žen, které užívají HST po dobu 5 let, je předpokládán vznik cévní mozkové příhody (mrtvice) u 11 žen z 1 000 (tj. o 3 případy více).

### **Další stavy**

- Užívání HST není prevencí ztráty paměti. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika ztráty paměti u žen, které začaly užívat HST ve věku vyšším než 65 let. Poradte se se svým lékařem.

### **Děti a dospívající**

Děti a dospívající nemají užívat přípravek Fylrevy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Fylrevy**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat včetně léků bez lékařského předpisu, rostlinných přípravků a přírodních přípravků.

Souběžné užívání s některými přípravky může ovlivnit působení některých přípravků HST. Přípravek Fylrevy má nízký potenciál vzájemného působení s jinými léky.

HST může ovlivnit účinnost některých jiných léčivých přípravků:

- přípravky pro kombinovanou léčbu virové hepatitidy C (HCV) jako kombinované režimy ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu; glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mohou způsobit zvýšení hodnot jaterních krevních testů (zvýšení hladin jaterního enzymu ALT) u žen, které užívají kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol. Přípravek Fylrevy obsahuje estetrol místo ethinylestradiolu. Není známo, zda se může vyskytnout zvýšení hladin jaterního enzymu ALT u žen, které užívají přípravek Fylrevy současně s přípravky pro kombinovanou léčbu virové hepatitidy C (HCV).

### **Laboratorní testy**

Pokud budete potřebovat laboratorní vyšetření krve, oznamte lékaři nebo zaměstnanci laboratoře, že užíváte přípravek Fylrevy, protože může ovlivnit výsledky některých testů.

### **Přípravek Fylrevy s jídlem a pitím**

Přípravek Fylrevy můžete užívat s jídlem nebo bez jídla, v případě potřeby s malým množstvím vody.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Fylrevy je určen pouze pro ženy po přechodu. Pokud během léčby otěhotníte, přestaňte užívat přípravek Fylrevy a okamžitě se obraťte na svého lékaře.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Fylrevy nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Fylrevy obsahuje laktózu a sodík**

Pokud Vám lékař sdělil že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se přípravek Fylrevy užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

K léčbě příznaků Vám lékař předepíše co možná nejnižší dávku přípravku po co možná nejkratší dobu. U žen bez dělohy se má používat přípravek Fylrevy v síle 18,9 mg.

Kontaktujte svého lékaře v případě, že se Vám zdá předepsaná dávka příliš silná nebo naopak slabá.

Užívejte jednu tabletu denně přibližně ve stejnou dobu, v případě potřeby zapijte vodou. Doporučuje se nepřetržité užívání.

U žen s neporušenou dělohou může během užívání přípravku Fylrevy docházet k nepravidelnému vaginálnímu krvácení nebo špinění (minimální ztráta krve vyžadující maximálně jeden tampon), zejména během prvních 3 měsíců léčby. V případě přetrvávajícího nebo výrazného vaginálního krvácení se poraďte se svým lékařem.

Pokud máte stále dělohu, musíte přípravek Fylrevy užívat v kombinaci s progestogenem nepřetržitě podle pokynů svého lékaře.

#### **Jestliže jste užila více přípravku Fylrevy, než jste měla**

Nejsou žádné zprávy o závažném poškození zdraví při užití většího počtu tablet přípravku Fylrevy. Pokud užijete několik tablet přípravku Fylrevy najednou, můžete mít pocit na zvracení, můžete pociťovat bolesti v podbřišku, bolesti bradavek, zvracet nebo krvácet z pochvy.

Pokud jste užila příliš mnoho tablet přípravku Fylrevy nebo zjistíte, že je užilo dítě, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

#### **Jestliže jste zapomněla užít přípravek Fylrevy**

Pokud jste zapomněla užít tabletu v obvyklém čase, užijte ji co nejdříve. Pokud uplynulo více než 12 hodin, zapomenutou tabletu neužívejte a užijte další tabletu v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila zapomenutou dávku.

Zapomenuté tablety mohou u žen s dělohou zvýšit pravděpodobnost průlomového krvácení nebo špinění.

#### **Jestliže jste přestala přípravek Fylrevy užívat**

Užívání přípravku Fylrevy můžete ukončit kdykoli. Pokud chcete ukončit užívání přípravku Fylrevy, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

#### **Pokud potřebujete podstoupit chirurgický výkon**

Pokud se chystáte podstoupit chirurgický výkon, informujte chirurga, že užíváte přípravek Fylrevy. Možná budete muset přestat užívat přípravek Fylrevy asi 4 až 6 týdnů před operací, aby se snížilo riziko vzniku krevní sraženiny (viz bod 2, Krevní sraženiny v žíle). Zeptejte se svého lékaře, kdy můžete přípravek Fylrevy znovu začít užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující onemocnění jsou u žen užívajících HST hlášena častěji než u žen, které HST neužívají:

- rakovina prsu;
- abnormální růst nebo rakovina děložní sliznice (hyperplazie nebo karcinom endometria);
- rakovina vaječníku;
- krevní sraženiny v žilách dolních končetin nebo v plicích (žilní tromboembolismus);
- onemocnění srdce;
- cévní mozková příhoda (mrtvice);
- možné zhoršení paměti, pokud je HST zahájena po 65 roce.

Nejsou žádné zkušenosti s HST obsahující estetrol.

Více informací o těchto nežádoucích účincích naleznete v bodě 2.

Během užívání přípravku Fylrevy byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- vaginální krvácení;
- ztlustění sliznice dělohy (ztluštění endometria).

**Časté** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- vaginální plísňová infekce (kandidóza);
- nezhoubný nádor dělohy (leiomyom dělohy);
- závratě;
- bolest v podbříšku (bolest břicha),
- bolest břicha;
- nadýmání;
- pocit na zvracení (nauzea);
- zácpa;
- bolest paží nebo nohou (bolest končetiny);
- abnormální růst sliznice dělohy (porucha proliferativního endometria);
- bolest prsů;
- napětí v prsech;
- bolest bradavek;
- kontrakce dělohy;
- vaginální výtok;
- svědění zevního genitálu nebo pochvy (vulvovaginální pruritus);
- extrémní únava (astenie);
- přírůstek tělesné hmotnosti.

**Méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

- škodlivé krevní sraženiny v žíle, například
  - v noze nebo chodidle (hluboká žilní trombóza)
  - v plicích (tj. plicní embolie)
- svědivá kožní vyrážka (urtikarie);
- nadměrné zesílení sliznice dělohy (hyperplazie endometria);
- polypy (malé výrůstky) v děloze;
- sliznice dělohy (endometrium) rostoucí do svalové vrstvy dělohy (adenomyóza);
- bulka v prsech;
- zduření prsů;
- váček s tekutinou ve vaječnících (ovariální cysta);
- otoky paží nebo nohou (periferní otoky).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užívání jiné HST:

- onemocnění žlučníku ;
- různé kožní projevy:
  - změny barvy kůže zejména v obličejí nebo na krku známé jako „těhotenské skvrny“ (chloasma);
  - bolestivé začervenalé uzly na kůži (erythema nodosum);
  - vyrážka s ostře ohraničeným zarudnutím nebo vřídky (erythema multiforme).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Fylvery uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Fylvery obsahuje**

- Léčivou látkou je estetrol.

*FYLREVVY 14,2 mg potahované tablety*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14,2 mg estetrolu (jako monohydrát estetrolu).

*FYLREVVY 18,9 mg potahované tablety*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 18,9 mg estetrolu (jako monohydrát estetrolu).

- Pomocnými látkami jsou:  
Jádro tablety: monohydrát laktózy, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kukuřičný škrob, povidon K 30, magnesium-stearát (E 572).  
Potahová vrstva tablety: hypromelóza (E 464), hyprolóza (E 463), mastek (E 553b), hydrogenovaný bavlníkový olej, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

### **Jak přípravek Fylvery vypadá a co obsahuje toto balení**

*FYLREVY 14,2 mg potahované tablety*

Potahovaná tableta je oranžová, o průměru 6 mm, kulatá, bikonvexní, na jedné straně má vyražené logo ve tvaru kapky.

*FYLREVY 18,9 mg potahované tablety*

Potahovaná tableta je žlutá, o průměru 6 mm, kulatá, bikonvexní, na jedné straně má vyražené logo ve tvaru kapky.

Přípravek Fylrevy se dodává v průhledném PVC/Al blistru obsahujícím 28 potahovaných tablet v krabičce s etui pouzdrém.

Velikosti balení: 28, 84 nebo 168 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

**Výrobce**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleibrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Německo

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.