

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FYLREVVY 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
FYLREVVY 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

FYLREVVY 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,2 mg εστετρόλης (ως μονοϋδρική εστετρόλη).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 42,9 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

FYLREVVY 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 18,9 mg εστετρόλης (ως μονοϋδρική εστετρόλη).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 37,9 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

FYLREVVY 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι πορτοκαλί, διαμέτρου 6 mm, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με εντύπωμα σε σχήμα σταγόνας στη μία πλευρά.

FYLREVVY 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι κίτρινο, διαμέτρου 6 mm, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με εντύπωμα σε σχήμα σταγόνας στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) για συμπτώματα ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υστερεκτομή

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) για συμπτώματα ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το FYLREVVY είναι προϊόν μόνο με οιστρογόνο.

Δοσολογία

Ένα δισκίο πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά ημερησίως περίπου την ίδια ώρα, με ή χωρίς τροφή, εφόσον χρειάζεται, με μικρή ποσότητα νερού. Συνιστάται συνεχής χορήγηση.

Για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη συντομότερη διάρκεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Γυναίκες με μήτρα

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με FYLREVVY 14,2 mg. Εάν υπάρχει ανεπαρκής ανταπόκριση υπό τη μορφή ανακούφισης των συμπτωμάτων, η δόση θα μπορούσε να αυξηθεί σε FYLREVVY 18,9 mg.

Ένα προγεσταγόνο εγκεκριμένο για προσθήκη σε θεραπεία με οιστρογόνο πρέπει να προστίθεται συνεχώς.

Γυναίκες με υστερεκτομή

Η δόση πρέπει να είναι FYLREVVY 18,9 mg.

Εκτός εάν υπάρχει προηγούμενη διάγνωση ενδομητρίωσης, δεν συνιστάται η προσθήκη προγεσταγόνου σε γυναίκες με υστερεκτομή.

Έναρξη ή αλλαγή θεραπείας

Σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν HRT, ή σε γυναίκες που μεταβαίνουν από προϊόν HRT μόνο με οιστρογόνο ή από συνεχές συνδυασμένο προϊόν HRT, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει οποιαδήποτε κατάλληλη ημέρα. Σε γυναίκες που μεταβαίνουν από κυκλικό ή διαδοχικό σχήμα HRT, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά την ημέρα μετά την ολοκλήρωση του προηγούμενου σχήματος.

Διαχείριση παράληψης δισκίων

Εάν ένα δισκίο έχει παραλειφθεί, πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατό. Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με το επόμενο δισκίο χωρίς λήψη του παραλειφθέντος δισκίου.

Τα παραλειφθέντα δισκία μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα αιμορραγίας εκ διαφυγής ή κηλίδωσης σε γυναίκες με μήτρα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η εσπετρόλη αντενδείκνυται σε γυναίκες με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, όσο οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η εσπετρόλη δεν συνιστάται σε γυναίκες με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της εσπετρόλης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της HRT για συμπτώματα ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Ηλικιωμένοι

Η εστετρόλη δεν έχει μελετηθεί ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία σε ηλικία άνω των 65 ετών.

Δεν μπορεί να γίνει σύσταση δόσης για αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Γνωστός, προηγούμενος ή πιθανολογούμενος καρκίνος του μαστού,
- Γνωστοί, προηγούμενοι ή πιθανολογούμενοι οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου),
- Μη διαγνωσμένη αιμορραγία των γεννητικών οργάνων,
- Μη θεραπευμένη υπερπλασία ενδομητρίου,
- Προηγούμενη ή τρέχουσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή),
- Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. έλλειψη της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης, βλ. παράγραφο 4.4),
- Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου),
- Παρουσία ή ιστορικό βαριάς ηπατικής νόσου όσο οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό,
- Πορφυρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ποσοστό κολπικής αιμορραγίας ήταν 66,8% και της διαταραχής του ενδομητρίου κατά την παραγωγική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου ήταν 5,4% στη βασική μελέτη φάσης 3 σε γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με εστετρόλη 18,9 mg σε συνεχή συνδυασμό με προγεστερόνη (P4) 100 mg (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). Μπορεί να χρησιμοποιηθούν υψηλότερες δόσεις P4 ή άλλο προγεσταγόνο εγκεκριμένο για προσθήκη σε θεραπεία με οιστρογόνα, ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανεκτικότητας σε συνδυασμό με την εστετρόλη.

Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία με εστετρόλη πρέπει να ξεκινά μόνο για συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Σε όλες τις περιπτώσεις, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών τουλάχιστον ετησίως και η HRT θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Τα στοιχεία σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με την HRT στη θεραπεία της πρόωρης εμμηνόπαυσης είναι περιορισμένα. Ωστόσο, λόγω του χαμηλού επιπέδου απόλυτου κινδύνου σε νεότερες γυναίκες, η σχέση οφέλους/κινδύνου για αυτές τις γυναίκες μπορεί να είναι ευνοϊκότερη από ό,τι σε μεγαλύτερες γυναίκες.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη της HRT, πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η κλινική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της πυελικής και των μαστών) πρέπει να καθοδηγείται από αυτά και από τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις χρήσης. Κατά τη θεραπεία, συνιστώνται περιοδικοί έλεγχοι που η συχνότητα και η φύση τους προσαρμόζονται στη συγκεκριμένη γυναίκα. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες ποιες μεταβολές στους μαστούς

τους πρέπει να αναφέρουν στον ιατρό ή στον νοσοκόμο τους (βλ. «Καρκίνος του μαστού» παρακάτω). Οι εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων απεικονιστικών μεθόδων, π.χ. μαστογραφίας, πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδεκτές πρακτικές προσυμπτωματικού ελέγχου, προσαρμοσμένες στις κλινικές ανάγκες του ατόμου.

Παθήσεις που απαιτούν παρακολούθηση

Εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες παθήσεις, έχει εμφανιστεί στο παρελθόν ή/και έχει επιδεινωθεί κατά την κύηση ή προηγούμενη ορμονική θεραπεία, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αυτές οι καταστάσεις μπορεί να υποτροπιάσουν ή να επιδεινωθούν κατά τη θεραπεία με εσθετρόλη, ιδίως:

- Λειομύωμα (ινομώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση,
- Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλ. παρακάτω),
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα 1ου βαθμού για καρκίνο του μαστού,
- Υπέρταση,
- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. ηπατικό αδένωμα),
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακή συμμετοχή,
- Χολολιθίαση,
- Ημικρανία ή (βαριά) κεφαλαλγία,
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος,
- Ιστορικό υπερπλασίας ενδομητρίου (βλ. παρακάτω),
- Επιληψία,
- Άσθμα,
- Ωτοσκλήρυνση.

Λόγοι άμεσης διακοπής της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν διαπιστωθεί αντένδειξη και στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας,
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- Νέα εμφάνιση κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας,
- Κύηση.

Υπερπλασία και καρκίνωμα ενδομητρίου

Σε γυναίκες με άθικτη μήτρα, ο κίνδυνος υπερπλασίας και καρκινώματος ενδομητρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται ως μονοθεραπεία για παρατεταμένες περιόδους. Η αναφερόμενη αύξηση του κινδύνου καρκίνου ενδομητρίου μεταξύ χρηστών μόνο οιστρογόνου ποικίλλει από 2πλάσια έως 12πλάσια σε σύγκριση με μη χρήστες, ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και τη δόση οιστρογόνου (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο κίνδυνος μπορεί να παραμένει αυξημένος για τουλάχιστον 10 έτη.

Η προσθήκη προγεσταγόνου σε συνεχή συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή προλαμβάνει τον υπερβάλλοντα κίνδυνο που συνδέεται με HRT μόνο με οιστρογόνο.

Αιμορραγία εκ διαφυγής και κηλίδωση μπορεί να εμφανιστούν κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία εκ διαφυγής ή κηλίδωση μετά από κάποιο χρονικό διάστημα θεραπείας ή συνεχιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας, πρέπει να διερευνηθεί η αιτία, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας του ενδομητρίου.

Η μη αντισταθμιζόμενη διέγερση από οιστρογόνο μπορεί να οδηγήσει σε προκαρκινική ή κακοήγη εξαλλαγή στις υπολειμματικές εστίες ενδομητρίωσης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης προγεσταγόνων σε θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνου σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω ενδομητρίωσης, εάν είναι γνωστό ότι έχουν υπολειμματική ενδομητρίωση.

Καρκίνος του μαστού

Το σύνολο των στοιχείων δείχνει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή HRT μόνο με οιστρογόνο, ο οποίος εξαρτάται από τη διάρκεια λήψης της HRT.

Θεραπεία μόνο με οιστρογόνο

Η δοκιμή Women's Health Initiative (WHI) δεν διαπίστωσε αύξηση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με υστερεκτομή που χρησιμοποιούσαν HRT μόνο με οιστρογόνο. Οι μελέτες παρατήρησης έχουν ως επί το πλείστον αναφέρει μικρή αύξηση του κινδύνου διάγνωσης καρκίνου του μαστού, η οποία είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη που διαπιστώνεται σε χρήστες συνδυασμών οιστρογόνου-προγεσταγόνου (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα αποτελέσματα από μια μεγάλη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι μετά τη διακοπή της θεραπείας ο υπερβάλλον κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου και ο χρόνος που απαιτείται για επαναφορά στο αρχικό επίπεδο εξαρτάται από τη διάρκεια της προηγούμενης χρήσης HRT. Όταν η HRT λαμβανόταν για περισσότερα από 5 έτη, ο κίνδυνος μπορεί να επέμεινε για 10 έτη ή περισσότερο.

Η HRT, ιδίως η συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου, αυξάνει την πυκνότητα των μαστογραφιών, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τον ακτινογραφικό εντοπισμό του καρκίνου του μαστού.

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ σπανιότερος από τον καρκίνο του μαστού.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα από μια μεγάλη μετα-ανάλυση υποδηλώνουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν HRT μόνο με οιστρογόνο ή συνδυασμένη HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου, ο οποίος γίνεται εμφανής εντός 5 ετών χρήσης και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής WHI, υποδηλώνουν ότι η χρήση συνδυασμένων HRT μπορεί να σχετίζεται με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Η HRT συσχετίζεται με 1,3 έως 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), δηλ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Η εμφάνιση τέτοιου συμβάντος είναι πιθανότερη κατά το πρώτο έτος της HRT σε σύγκριση με αργότερα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο VTE και η HRT μπορεί να προστεθεί σε αυτόν τον κίνδυνο. Ως εκ τούτου, η HRT αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γενικώς αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για VTE περιλαμβάνουν: χρήση οιστρογόνων, μεγαλύτερη ηλικία, μείζονα χειρουργική επέμβαση, παρατεταμένη ακινητοποίηση, παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), κύηση/λοχεία, συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και καρκίνο. Δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κισσών στη VTE.

Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της VTE μετά από χειρουργική επέμβαση. Εάν προβλέπεται παρατεταμένη ακινητοποίηση μετά από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συνιστάται η προσωρινή διακοπή της HRT 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα. Η θεραπεία δεν πρέπει να επανεκκινείται έως ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.

Σε γυναίκες χωρίς προσωπικό ιστορικό VTE αλλά με συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία, μπορεί να προσφερθεί έλεγχος μετά από προσεκτική συμβουλευτική σχετικά με τους περιορισμούς του (μόνο ένα ποσοστό των θρομβοφιλικών ελλειμμάτων εντοπίζεται με τον έλεγχο). Εάν εντοπιστεί θρομβοφιλικό έλλειμμα που συνυπάρχει με θρόμβωση σε μέλη της οικογένειας ή εάν το έλλειμμα είναι «βαρύ» (π.χ. έλλειψη αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης C ή συνδυασμός ελλειμμάτων), η HRT αντενδείκνυται.

Γυναίκες που λαμβάνουν ήδη χρόνια αντιπηκτική αγωγή απαιτούν προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου για τη χρήση HRT.

Εάν αναπτυχθεί VTE μετά την έναρξη της HRT, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν αμέσως με τους ιατρούς τους όταν αντιληφθούν πιθανό θρομβοεμβολικό σύμπτωμα (π.χ. επώδυνο οίδημα κάτω σκέλους, αιφνίδιο άλγος στον θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος (ΣΝ)

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που να τεκμηριώνουν προστασία έναντι εμφράγματος του μυοκαρδίου σε γυναίκες με ή χωρίς προϋπάρχουσα ΣΝ που έλαβαν συνδυασμένη HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή HRT μόνο με οιστρογόνο.

Μόνο με οιστρογόνο

Τυχαιοποιημένα ελεγχόμενα δεδομένα δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ΣΝ σε γυναίκες με υστερεκτομή που χρησιμοποίησαν θεραπεία μόνο με οιστρογόνο.

Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου και η θεραπεία μόνο με οιστρογόνο συσχετίζονται με αύξηση έως 1,5 φορές του κινδύνου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο σχετικός κίνδυνος δεν μεταβάλλεται με την ηλικία ή τον χρόνο από την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, καθώς ο βασικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι έντονα εξαρτώμενος από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν HRT θα αυξάνεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.8).

Άλλες παθήσεις

Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και, ως εκ τούτου, ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαμία πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνου ή τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, δεδομένου ότι έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων πλάσματος που οδήγησαν σε παγκρεατίτιδα κατά τη θεραπεία με οιστρογόνο σε αυτή την πάθηση.

Τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να επάγουν ή να επιδεινώσουν συμπτώματα του κληρονομικού και του επίκτητου αγγειοιδήματος.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη του θυρεοειδούς (TBG), οδηγώντας σε αύξηση της κυκλοφορούσας ολικής θυρεοειδικής ορμόνης, όπως μετράται από το ιώδιο που είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες (PBI), τα επίπεδα θυροξίνης (T4) (με στήλη ή με ραδιο-ανοσοδοκιμασία) ή τα επίπεδα

τριωδοθυρονίνης (T3) (με ραδιο-ανοσοδοκιμασία). Η πρόσληψη ρητίνης T3 μειώνεται, αντανακλώντας την αυξημένη TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 δεν μεταβάλλονται. Άλλες πρωτεΐνες δέσμευσης μπορεί να αυξηθούν στον ορό, δηλ. σφαιρίνη δέσμευσης κορτικοειδών (CBG), δεσμευτική σφαιρίνη των φυλετικών ορμονών (SHBG), οδηγώντας σε αύξηση των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των στεροειδών φύλου, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης ή βιολογικώς δραστηκής ορμόνης δεν μεταβάλλονται. Άλλες πρωτεΐνες πλάσματος μπορεί να αυξηθούν (αγγειοτενσινογόνο/υπόστρωμα ρενίνης, άλφα-1-αντιθρυψίνη, σερούλοπλασμίνη).

Η χρήση HRT δεν βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία αυξημένου κινδύνου πιθανολογούμενης άνοιας σε γυναίκες που αρχίζουν να χρησιμοποιούν συνεχή συνδυασμένη ή μόνο με οιστρογόνο HRT μετά την ηλικία των 65 ετών.

Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) με το συνδυασμένο σχήμα ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με και χωρίς ριμπαβίρη, οι αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN) ήταν σημαντικά συχνότερες σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHC). Επιπλέον, επίσης σε ασθενείς που έλαβαν γλεσαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις ALT σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως τα CHC. Γυναίκες που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα εκτός της αιθινυλοιστραδιόλης, όπως οιστραδιόλη και ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβίρη είχαν ποσοστό αύξησης ALT παρόμοιο με εκείνες που δεν λάμβαναν οποιοδήποτε οιστρογόνο. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού γυναικών που λάμβαναν αυτά τα υπόλοιπα οιστρογόνα, απαιτείται προσοχή για τη συγχορήγηση με τα ακόλουθα συνδυασμένα φαρμακευτικά σχήματα: ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβίρη, γλεσαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη. Βλ. παράγραφο 4.5.

Έκδοχα

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εστετρόλη

Η εστετρόλη γλυκουρονιδιώνεται κυρίως από το ένζυμο UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGT) 2B7. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της εστετρόλης και του ισχυρού αναστολέα της UGT, του βαλπροϊκού οξέος. Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP450) δεν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της εστετρόλης. Ως εκ τούτου, είναι απίθανη η αλληλεπίδραση της εστετρόλης με ουσίες που είναι γνωστό ότι επάγουν ή αναστέλλουν τα ένζυμα του CYP450.

Επιδράσεις της εστετρόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με βάση μελέτες αναστολής *in vitro*, είναι απίθανη η αλληλεπίδραση της εστετρόλης με τον μεταβολισμό άλλων δραστικών ουσιών.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με το συνδυασμένο φαρμακευτικό σχήμα για HCV ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, οι αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 5 φορές του ULN ήταν σημαντικά συχνότερες σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως τα CHC. Επιπλέον, επίσης με γλεσαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις ALT σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως τα CHC.

Γυναίκες που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα εκτός της αιθινυλοιστραδιόλης, όπως οιστραδιόλη και ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη είχαν ποσοστό αύξησης ALT παρόμοιο με εκείνες που δεν λάμβαναν οποιοδήποτε οιστρογόνο. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού γυναικών που λάμβαναν αυτά τα υπόλοιπα οιστρογόνα, απαιτείται προσοχή για τη συγχορήγηση με τα ακόλουθα συνδυασμένα φαρμακευτικά σχήματα: ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, γλεσαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το FYLREVVY δεν ενδείκνυται κατά την κύηση. Εάν επέλθει κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει από τα ζώα, δεν μπορούν να αποκλειστούν επιβλαβείς επιδράσεις λόγω της ορμονικής δράσης της δραστικής ουσίας.

Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών έως σήμερα, σχετικών με ακούσια εμβρυϊκή έκθεση σε οιστρογόνα, δεν δείχνουν τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Θηλασμός

Το FYLREVVY δεν ενδείκνυται κατά τη γαλουχία.

Γονιμότητα

Το FYLREVVY δεν ενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το FYLREVVY δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση, οι οποίες εκτέθηκαν σε εσθετρόλη μαζί με προγεστερόνη, περιλάμβαναν πάχυνση ενδομητρίου (> 4 mm, 71,3%), κολπική αιμορραγία (66,8%) και διαταραχή του ενδομητρίου κατά την παραγωγική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου (DPE) (5,4%). Οι άλλες συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε γυναίκες με ή χωρίς μήτρα ήταν ευαισθησία του μαστού (8,7%) και μαστοδυνία (5,6%). Πέραν των

ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που σχετίζονται με τη μήτρα, δεν υπήρχε άλλη διαφορά στο προφίλ ασφάλειας σε γυναίκες με ή χωρίς μήτρα.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ασφάλεια της εστετρόλης αξιολογήθηκε σε μία κλινική δοκιμή φάσης 2 και σε δύο κλινικές δοκιμές φάσης 3 (Μελέτη 1 και Μελέτη 2) που περιέλαβαν 2.606 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (1.290 έλαβαν εστετρόλη 14,2 mg ή 18,9 mg ως μονοθεραπεία, 463 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 853 με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση έλαβαν εστετρόλη 18,9 mg σε συνεχή συνδυασμό με P4 100 mg).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές παρατίθενται στον Πίνακα 1 και ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντιασική αιδοιοκολπίτιδα	
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολυπόδων)		Λειομύωμα της μήτρας	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη	
Αγγειακές διαταραχές			Φλεβική θρομβοεμβολή
Γαστρεντερικές διαταραχές		Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας ^α , Κοιλιακό άλγος, Διάταση κοιλίας, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Άλγος σε άκρο	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Κολπική αιμορραγία ^β , Πάχυνση ενδομητρίου	Διαταραχή του ενδομητρίου κατά την παραγωγική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου, Μαστοδυνία, Ευαισθησία του μαστού, Άλγος θηλής μαστού, Σπασμός της μήτρας, Κολπικό έκκριμα,	Υπερπλασία ενδομητρίου, Πολύποδας ενδομητρίου ^γ , Αδενομύωση, Μάζα του μαστού ^δ , Οίδημα του μαστού ^ε , Κύστη ωοθήκης,

		Αιδοιοκολπικός κνησμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Εξασθένηση	Περιφερικό οίδημα
Διερευνήσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	

^a Περιλαμβάνει πυελικό άλγος

^b Περιλαμβάνει αιμορραγία της μήτρας και αιμορραγία εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου

^γ Περιλαμβάνει πολύποδα τραχήλου μήτρας και πολύποδα της μήτρας

^δ Περιλαμβάνει φυλλοειδή όγκο, κύστη του μαστού, μη φυσιολογικό σπινθηρογράφημα μαστού

^ε Περιλαμβάνει μεγέθυνση του μαστού, διόγκωση του μαστού

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κίνδυνος καρκίνου του μαστού

- Έχει αναφερθεί έως και 2πλάσια αύξηση του κινδύνου διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου για περισσότερο από 5 έτη.
- Ο αυξημένος κίνδυνος στις χρήστριες θεραπείας μόνο με οιστρογόνο είναι χαμηλότερος από εκείνον που παρατηρείται στις χρήστριες συνδυασμών οιστρογόνου-προγεσταγόνου.
- Το επίπεδο του κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Παρουσιάζονται εκτιμήσεις απόλυτου κινδύνου βάσει των αποτελεσμάτων της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής (μελέτη WHI) και της μεγαλύτερης μετα-ανάλυσης προοπτικών επιδημιολογικών μελετών.

Μεγαλύτερη μετα-ανάλυση προοπτικών επιδημιολογικών μελετών

Εκτιμώμενος πρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5 έτη χρήσης σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m²)

Ηλικία κατά την έναρξη HRT (έτη)	Επίπτωση ανά 1.000 γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ HRT σε περίοδο 5 ετών (50-54 ετών)*	Λόγος κινδύνου	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1 000 χρήστριες HRT μετά από 5 έτη
HRT μόνο με οιστρογόνο			
50	13,3	1,2	2,7
Συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου			
50	13,3	1,6	8,0

*Λήφθηκε από τα αρχικά ποσοστά επίπτωσης στην Αγγλία το 2015 σε γυναίκες με BMI = 27 (kg/m²)

Σημείωση: Δεδομένου ότι η υποκείμενη επίπτωση του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανά χώρα της ΕΕ, ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών καρκίνου του μαστού θα μεταβάλλεται επίσης αναλογικά.

Εκτιμώμενος πρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 10 έτη χρήσης σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m²)

Ηλικία κατά την έναρξη HRT (έτη)	Επίπτωση ανά 1.000 γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ HRT σε περίοδο 10 ετών (50-59 ετών)*	Λόγος κινδύνου	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1 000 χρήστριες HRT μετά από 10 έτη
HRT μόνο με οιστρογόνο			
50	26,6	1,3	7,1
Συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου			
50	26,6	1,8	20,8

*Λήφθηκε από τα αρχικά ποσοστά επίπτωσης στην Αγγλία το 2015 σε γυναίκες με BMI = 27 (kg/m²)

Σημείωση: Δεδομένου ότι η υποκείμενη επίπτωση του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανά χώρα της ΕΕ, ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών καρκίνου του μαστού θα μεταβάλλεται επίσης αναλογικά.

Μελέτες WHI στις ΗΠΑ - πρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5 έτη χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Επίπτωση ανά 1 000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε περίοδο 5 ετών	Λόγος κινδύνου και 95% CI	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1 000 χρήστριες HRT σε περίοδο 5 ετών (95% CI)
CEE μόνο με οιστρογόνο			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA οιστρογόνο και προγεσταγόνο‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μήτρα, η οποία δεν κατέδειξε αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού

‡Όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε γυναίκες που δεν είχαν χρησιμοποιήσει HRT πριν από τη μελέτη, δεν υπήρχε εμφανής αυξημένος κίνδυνος κατά τα πρώτα 5 έτη θεραπείας: μετά από 5 έτη ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος από ό,τι σε μη χρήστριες.

Κίνδυνος καρκίνου ενδομητρίου

- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μήτρα

Ο κίνδυνος καρκίνου ενδομητρίου είναι περίπου 5 ανά 1 000 γυναίκες με μήτρα που δεν χρησιμοποιούν HRT.

Σε γυναίκες με μήτρα, η χρήση HRT μόνο με οιστρογόνο δεν συνιστάται, επειδή αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου ενδομητρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανάλογα με τη διάρκεια χρήσης μόνο με οιστρογόνο και τη δόση οιστρογόνου, η αύξηση του κινδύνου καρκίνου ενδομητρίου στις επιδημιολογικές μελέτες κυμάνθηκε από 5 έως 55 πρόσθετες διαγνώσεις ανά 1 000 γυναίκες ηλικίας 50 έως 65 ετών.

Η προσθήκη προγεσταγόνου στη θεραπεία μόνο με οιστρογόνο για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο μπορεί να προλάβει αυτή την αυξημένη επικινδυνότητα. Στη μελέτη Million Women Study, η χρήση πέντε ετών συνδυασμένης (διαδοχικής ή συνεχούς) HRT δεν αύξησε τον κίνδυνο καρκίνου ενδομητρίου [Λόγος κινδύνου (RR) 1,0 (0,8—1,2)].

Καρκίνος των ωοθηκών

Η χρήση HRT μόνο με οιστρογόνο ή συνδυασμένης HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια μετα-ανάλυση 52 επιδημιολογικών μελετών ανέφερε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που χρησιμοποιούν HRT επί του παρόντος, σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ HRT (RR 1,43, 95% CI 1,31—1,56). Για γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που λαμβάνουν HRT για 5 έτη, αυτό αντιστοιχεί σε περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό ανά 2 000 χρήστριες. Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν HRT, περίπου 2 γυναίκες ανά 2 000 θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε περίοδο 5 ετών.

Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής

Η HRT συσχετίζεται με αύξηση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), δηλ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής κατά 1,3—3 φορές. Η εμφάνιση τέτοιου συμβάντος είναι πιθανότερη κατά το πρώτο έτος χρήσης HT (βλ. παράγραφο 4.4). Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών WHI:

Μελέτες WHI - πρόσθετος κίνδυνος VTE σε περίοδο 5 ετών χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Επίπτωση ανά 1 000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε περίοδο 5 ετών	Λόγος κινδύνου και 95% CI	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1 000 χρήστριες HRT
Από του στόματος μόνο με οιστρογόνο*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Από του στόματος συνδυασμένη οιστρογόνου-προγεσταγόνου			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Μελέτη σε γυναίκες χωρίς μήτρα

Κίνδυνος στεφανιαίας νόσου

- Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου είναι ελαφρώς αυξημένος σε χρήστριες συνδυασμένης HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου ηλικίας άνω των 60 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

- Η χρήση θεραπείας μόνο με οιστρογόνο και οιστρογόνο + προγεσταγόνο συσχετίζεται με αύξηση του σχετικού κινδύνου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έως και 1,5 φορές. Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν αυξάνεται κατά τη χρήση HRT.
- Αυτός ο σχετικός κίνδυνος δεν εξαρτάται από την ηλικία ή από τη διάρκεια χρήσης, αλλά, καθώς ο βασικός κίνδυνος εξαρτάται έντονα από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν HRT θα αυξάνεται με την ηλικία, βλ. παράγραφο 4.4.

Συνδυασμένες μελέτες WHI - πρόσθετος κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου* σε περίοδο 5 ετών χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Επίπτωση ανά 1 000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε περίοδο 5 ετών	Λόγος κινδύνου και 95% CI	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1 000 χρήστριες HRT σε περίοδο 5 ετών
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Δεν έγινε διάκριση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνο μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ευαισθησία του μαστού, ζάλη, κοιλιακό άλγος, υπνηλία/κόπωση και μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία μετά από απόσυρση αντισυλληπτικής ορμονικής αγωγής. Με βάση μελέτες που διεξήχθησαν με εφάπαξ δόση 94,4 mg και με πολλαπλές δόσεις 37,8 mg εσπετερόλης, μπορεί επίσης να εμφανιστούν συμπτώματα ευαισθησίας της θηλής του μαστού και πυελικού άλγους. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες φύλου και τροποποιητές του γεννητικού συστήματος, φυσικά και ημισυνθετικά οιστρογόνα, αμιγή, κωδικός ATC: G03CA10

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία, η συνθετική εσπετρόλη, είναι χημικώς και βιολογικώς ταυτόσημη με την ενδογενή εσπετρόλη που παράγεται κατά την κύηση από το ανθρώπινο εμβρυϊκό ήπαρ.

Η εσπετρόλη υποκαθιστά την απώλεια παραγωγής οιστρογόνων στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ανακουφίζει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, συμπεριλαμβανομένων των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (VMS).

Πληροφορίες κλινικών δοκιμών

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εσπετρόλης 14,2 mg και της εσπετρόλης 18,9 mg αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές κλινικές μελέτες φάσης 3 (Μελέτη 1 και Μελέτη 2). Και οι δύο μελέτες είχαν δύο μέρη: Το Μέρος 1 (τυχαιοποιημένο, διπλά τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο) εστίασε κυρίως στην αποτελεσματικότητα και το Μέρος 2 (ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους) στην ασφάλεια.

Ανακούφιση των συμπτωμάτων ανεπάρκειας οιστρογόνων

Η αποτελεσματικότητα της εσπετρόλης για την ανακούφιση των VMS αξιολογήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέτρια έως βαριά VMS στο Μέρος 1 των Μελετών 1 και 2. Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 628 γυναίκες με υστερεκτομή (εκ των οποίων οι 419 έλαβαν εσπετρόλη 14,2 mg ή 18,9 mg και οι 209 έλαβαν εικονικό φάρμακο) και 591 γυναίκες χωρίς υστερεκτομή (εκ των οποίων οι 392 έλαβαν εσπετρόλη 14,2 mg ή 18,9 mg και οι 199 έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Τα τέσσερα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και για τις δύο μελέτες ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στην εβδομαδιαία συχνότητα και τη μέση βαρύτητα των μέτριων έως βαριών VMS στις 4 εβδομάδες και στις 12 εβδομάδες.

Η ανακούφιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης επιτεύχθηκε κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου.

Και στις δύο βασικές κλινικές δοκιμές, που περιέλαβαν γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση και γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή, οι άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις εσπετρόλης 14,2 mg και εσπετρόλης 18,9 mg παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική μείωση στην εβδομαδιαία συχνότητα των μέτριων έως βαριών VMS στις 4 εβδομάδες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Η στατιστικώς σημαντική μείωση διατηρήθηκε στις 12 εβδομάδες θεραπείας.

Οι άπαξ ημερησίως από στόματος δόσεις εσπετρόλης 18,9 mg παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική μείωση της βαρύτητας των μέτριων έως σοβαρών VMS στις 4 εβδομάδες και στις 12 εβδομάδες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Στατιστικώς σημαντική μείωση της βαρύτητας των VMS παρατηρήθηκε επίσης με εσπετρόλη 14,2 mg και στα δύο χρονικά σημεία στη Μελέτη 1 αλλά όχι στη Μελέτη 2.

Τα αποτελέσματα [post-hoc αναλύσεις] της μεταβολής στην εβδομαδιαία συχνότητα και στη μέση βαρύτητα των μέτριων έως βαριών VMS από το Μέρος 1 της Μελέτης 1 και το Μέρος 1 της Μελέτης 2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 για την εσπετρόλη 14,2 mg και στον Πίνακα 3 για την εσπετρόλη 18,9 mg.

Πίνακας 2: Επίδραση της εσπετρόλης 14,2 mg στην εβδομαδιαία συχνότητα και τη μέση βαρύτητα των μέτριων έως βαριών VMS στην εβδομάδα 4 και στην εβδομάδα 12 – γυναίκες που

δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση και γυναίκες με υστερεκτομή (Μελέτη 1, Μέρος 1 και Μελέτη 2, Μέρος 1)

Παράμετρος	Μελέτη 1, Μέρος 1		Μελέτη 2, Μέρος 1	
	Εσπετρόλη 14,2 mg	Εικονικό φάρμακο	Εσπετρόλη 14,2 mg	Εικονικό φάρμακο
	N=200	N=200	N=185	N=185
Συχνότητα VMS				
Αρχική τιμή				
Μέση τιμή (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4				
Μέση τιμή LS (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% CI	-20,64 (-1,65)	-	-18,36 (-1,05)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0181	-	0,0249	-
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 12				
Μέση τιμή LS (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% CI	-27,41 (-7,64)	-	-22,26 (-4,38)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0002	-	0,0020	-
Βαρύτητα VMS				
Αρχική τιμή				
Μέση τιμή (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4				
Μέση τιμή LS (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% CI	-0,51 (-0,06)	-	-0,28 (0,12)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0096	-	0,5901	-
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 12				
Μέση τιμή LS (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% CI	-0,78 (-0,30)	-	-0,25 (0,17)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	< 0,0001	-	0,8533	-

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, Μέση τιμή LS: μεταβολή μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή που εκτιμήθηκε από μοντέλο MMRM, MMRM: Μοντέλο μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα

Πίνακας 3: Επίδραση της εσπετρόλης 18,9 mg στην εβδομαδιαία συχνότητα και τη μέση βαρύτητα των μέτριων έως βαριών VMS στην εβδομάδα 4 και στην εβδομάδα 12 – γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση και γυναίκες με υστερεκτομή (Μελέτη 1, Μέρος 1 και Μελέτη 2, Μέρος 1)

Παράμετρος	Μελέτη 1, Μέρος 1		Μελέτη 2, Μέρος 1	
	Εσπετρόλη 18,9 mg	Εικονικό φάρμακο	Εσπετρόλη 18,9 mg	Εικονικό φάρμακο
	N=197	N=200	N=186	N=185
Συχνότητα VMS				
Αρχική τιμή				

Μέση τιμή (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4				
Μέση τιμή LS (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% CI	-25,60 (-6,96)	-	-19,04 (-1,85)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0002	-	0,0138	-
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 12				
Μέση τιμή LS (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% CI	(-32,39, -12,92)	-	-24,51 (-6,67)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	< 0,0001	-	0,0002	-
Βαρύτητα VMS				
Αρχική τιμή				
Μέση τιμή (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4				
Μέση τιμή LS (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% CI	-0,55 (-0,10)	-	-0,46 (-0,06)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0022	-	0,0075	-
Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 12				
Μέση τιμή LS (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Διαφορά μέσης τιμής LS έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% CI	-0,89 (-0,42)	-	-0,64 (-0,22)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	< 0,0001	-	< 0,0001	-

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, Μέση τιμή LS: μεταβολή μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή που εκτιμήθηκε από μοντέλο MMRM, MMRM: Μοντέλο μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα

Ασφάλεια του ενδομητρίου

Η ασφάλεια του ενδομητρίου της εσσετρόλης 18,9 mg, σε συνεχή συνδυασμό με P4 100 mg, αξιολογήθηκε σε 346 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή σε ανοικτής επισήμανσης μελέτη διάρκειας 1 έτους (Μελέτη 1, Μέρος 2), εκ των οποίων οι 325 είχαν αξιολογήσιμη βιοψία του ενδομητρίου μετά από 1 έτος. Στον υποπληθυσμό γυναικών με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση, η ασφάλεια του ενδομητρίου αξιολογήθηκε σε 316 γυναίκες, εκ των οποίων οι 298 είχαν αξιολογήσιμη βιοψία του ενδομητρίου μετά από 1 έτος.

Κατά την κλινική δοκιμή, οι αξιολογήσεις των βιοψιών του ενδομητρίου που ελήφθησαν στους 12 μήνες ή κατά την πρόωρη διακοπή της δοκιμής αποκάλυψαν 1 περιστατικό υπερπλασίας του ενδομητρίου χωρίς άτυπα κύτταρα, κανένα περιστατικό υπερπλασίας του ενδομητρίου με άτυπα κύτταρα και απουσία καρκίνου του ενδομητρίου (N=1/325, 0,3%, αμφίπλευρο 95% CI: 0,0 - 1,7%). Στην εκ των υστέρων ανάλυση του υποπληθυσμού γυναικών που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση (n=298), η σημειακή εκτίμηση ήταν 0,3% (αμφίπλευρο CI 95%: 0,0 - 1,9%).

Πρότυπα αιμορραγίας

Στη Δοκιμή 1, στο Μέρος 2, 853 γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση έλαβαν εσπετρόλη 18,9 mg με P4 100 mg σε συνεχή βάση για έως 53 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε απουσία αιμορραγίας ή κηλίδωσης στο 37,8% των γυναικών κατά τους μήνες 10-12 της θεραπείας. Εμφανίστηκε αιμορραγία ή/και κηλίδωση στο 77,2% των γυναικών κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και στο 62,2% κατά τους μήνες 10-12 της θεραπείας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η εσπετρόλη απορροφάται ταχέως μετά την κατάποση. Μετά από λήψη εσπετρόλης σε δόσεις 14,2 mg και 18,9 mg σε σκεύασμα δισκίου, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 17,9 ng/mL και 17,3-20,75 ng/mL, αντίστοιχα, επιτυγχάνονται 0,47-0,63 ώρες μετά από εφάπαξ λήψη. Ο βαθμός της έκθεσης στην εσπετρόλη είναι παρόμοιος ανεξαρτήτως λήψης τροφής. Η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της εσπετρόλης μειώνεται κατά περίπου 50% μετά από λήψη τροφής. Η μέγιστη συγκέντρωση της εσπετρόλης επιτυγχάνεται νωρίτερα σε κατάσταση νηστείας από ό,τι σε κατάσταση σίτισης (διάμεσος χρόνος μέγιστης παρατηρούμενης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) 0,5 ώρες σε συνθήκες νηστείας σε σύγκριση με 1 ώρα σε συνθήκες σίτισης).

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ισοζυγίου μάζας, η βιοδιαθεσιμότητα της εσπετρόλης εκτιμήθηκε τουλάχιστον στο 69%.

Μετά από πολλαπλές δόσεις εσπετρόλης 14,2 mg μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες, ο διάμεσος $T_{max,ss}$ είναι περίπου 0,5 ώρες. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 8 ημέρες. Στη σταθερή κατάσταση, η C_{max} , η μέση συγκέντρωση και η ελάχιστη συγκέντρωση (επίπεδο ελάχιστου σημείου) είναι 16,69 ng/mL, 3,08 ng/mL και 1,42 ng/mL, αντίστοιχα.

Μετά από πολλαπλές δόσεις εσπετρόλης 18,9 mg μία φορά ημερησίως για 8 ημέρες, ο διάμεσος $T_{max,ss}$ είναι περίπου 0,5 ώρες. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 8 ημέρες. Στη σταθερή κατάσταση, η C_{max} , η μέση συγκέντρωση και η ελάχιστη συγκέντρωση (επίπεδο ελάχιστου σημείου) είναι 19,6 ng/mL, 3,50 ng/mL και 1,59 ng/mL, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της εσπετρόλης χαρακτηρίζεται από ταχεία φάση κατανομής. Το φάρμακο κατανέμεται και πιθανώς επαναπορροφάται μέσω εντεροηπατικής κυκλοφορίας κατά τις πρώτες 18 ώρες μετά από λήψη από στόματος. Ο όγκος κατανομής που προσδιορίστηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 14,2 mg από στόματος ήταν υψηλός, υποδεικνύοντας ότι η εσπετρόλη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς.

Η εσπετρόλη δεν δεσμεύεται με SHBG. Η εσπετρόλη εμφάνισε μέτρια δέσμευση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (45,5 έως 50,4%). Η εσπετρόλη κατανέμεται εξίσου μεταξύ ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος.

Μελέτες *in vitro* υπέδειξαν ότι η εσπετρόλη είναι υπόστρωμα των μεταφορέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Ωστόσο, η συγχορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τη δραστηριότητα των P-gp και BCRP είναι απίθανο να οδηγήσει σε κλινικώς σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου με την εσπετρόλη.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από στόματος χορήγηση, η εσπετρόλη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό φάσης 2 προς σχηματισμό συζευγμάτων γλυκουρονιδίου καιθειικού. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες εσπετρόλη-3-

γλυκουρονίδιο και εστετρόλη-16-γλυκουρονίδιο έχουν αμελητέα οιστρογονική δραστικότητα. Το UGT2B7 είναι η κυρίαρχη ισομορφή της UGT που εμπλέκεται στον βιομετασχηματισμό της εστετρόλης σε άμεσο γλυκουρονίδιο. Η εστετρόλη υφίσταται θείωση, κυρίως από ειδική οιστρογονική σουλφοτρανσφεράση (SULT1E1).

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) της εστετρόλης παρατηρήθηκε ότι είναι περίπου 24 ώρες τόσο μετά από εφάπαξ χορήγηση όσο και υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης.

Μετά από χορήγηση εφάπαξ από στόματος διαλύματος 15 mg [14 C]-εστετρόλης, περίπου 69% της συνολικής ανακτηθείσας ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα ούρα και 21,9% στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Τα επίπεδα εστετρόλης στο πλάσμα δεν παρουσιάζουν καμία σχετική απόκλιση από την αναλογία προς τη δόση σε εύρος δόσης 4,7 mg έως 94,4 mg (εφάπαξ χορήγηση).

Συνθήκες σταθερής κατάστασης

Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 8 ημέρες. Μετά από επαναλαμβανόμενη από στόματος χορήγηση εστετρόλης 14,2 mg ή 18,9 mg μία φορά ημερησίως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις εστετρόλης στο πλάσμα είναι περίπου 16,69 ng/mL και 19,60 ng/mL, αντίστοιχα, και επιτυγχάνονται 0,18-2 ώρες μετά τη δόση. Οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 3,08 ng/mL και 3,50 ng/mL, αντίστοιχα. Η συσσώρευση είναι πολύ περιορισμένη, με την ημερήσια περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) στη σταθερή κατάσταση να είναι κατά 60% μεγαλύτερη από ό,τι μετά από εφάπαξ δόση και χωρίς παρατηρούμενη αύξηση της C_{max} .

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Διενεργήθηκε μελέτη με εφάπαξ από στόματος δόση εστετρόλης 18,9 mg σε γυναίκες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία Child-Pugh A), μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία Child-Pugh B) και βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία Child-Pugh C).

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι λόγοι C_{max} και AUC_{inf} της εστετρόλης ήταν ~1,7 φορές και ~1,1 φορές, αντίστοιχα, σε ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας έναντι ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ~1,9 φορές και ~1 φορά, αντίστοιχα, σε μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας έναντι ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, και ~5,4 φορές και ~1,9 φορές, αντίστοιχα, σε βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας έναντι ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Διενεργήθηκε μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής νόσου στη φαρμακοκινητική της εστετρόλης, με εφάπαξ από στόματος δόση εστετρόλης 18,9 mg σε γυναίκες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια νεφρική δυσλειτουργία (απόλυτος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 90 έως \geq 60 mL/min), μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 έως \geq 30 mL/min) και βαριά νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 mL/min).

Η C_{max} και η AUC_{inf} για την εστετρόλη ήταν ~1,1 φορές και ~1,7 φορές, αντίστοιχα, σε ήπια νεφρική δυσλειτουργία έναντι ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ~1,8 φορές και ~2,3 φορές, αντίστοιχα, σε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έναντι ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ~1,5 φορές και ~2,3 φορές, αντίστοιχα, σε βαριά νεφρική δυσλειτουργία έναντι ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η νεφρική κάθαρση (CLr) μειώθηκε κατά 20% στην ομάδα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, κατά 40% στην ομάδα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και κατά 71% στην ομάδα με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η αύξηση της έκθεσης της εστετρόλης στο πλάσμα σε άτομα με μέτρια και βαριά νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία θα μπορούσε να είναι κλινικώς σημαντική (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Εθνοτικές ομάδες

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικώς σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της εστετρόλης μεταξύ Ιαπωνίδων και Καυκάσιων γυναικών μετά από εφάπαξ χορήγηση εστετρόλης 14,2 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με εστετρόλη υπέδειξαν αναμενόμενες οιστρογονικές επιδράσεις.

Ειδικότερα, μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας αποκάλυψαν εμβρυϊκές και εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε ζώα, οι οποίες θεωρούνται ειδικές για το είδος.

Η εστετρόλη δεν θεωρείται γονοτοξική. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι, λόγω της ορμονικής της δράσης, τα στεροειδή φύλου μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξαν ότι η εστετρόλη μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον και για το διαμέρισμα υπόγειων υδάτων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Γλυκολικό άμυλο νατρίου (Τύπος A)
Άμυλο αραβοσίτου
Ποβιδόνη K30
Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Τάλκης (E553b)
Υδρογονωμένο βαμβακέλαιο
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής κυψέλη PVC/αλουμινίου που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί με θήκη φύλαξης τύπου ετουί.

Μεγέθη συσκευασίας

28, 84 ή 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

FYLREVVY 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FYLREVVY 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
estetrol

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,2 mg εστετρόλης (ως μονοϋδρική εστετρόλη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

FYLREVY 14,2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FYLREVVY 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
estetrol

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gedeon Richter Plc.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΗΚΗ ΦΥΛΑΞΗΣ ΤΥΠΟΥ ΕΤΟΥΙ
ΘΗΚΗ ΦΥΛΑΞΗΣ ΤΥΠΟΥ ΕΤΟΥΙ**

Fylrevy

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FYLREVVY 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
estetrol

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 18,9 mg εστετρόλης (ως μονοϋδρική εστετρόλη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

FYLREVY 18,9 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FYLREVVY 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
estetrol

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gedeon Richter Plc.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΗΚΗ ΦΥΛΑΞΗΣ ΤΥΠΟΥ ΕΤΟΥΙ
ΘΗΚΗ ΦΥΛΑΞΗΣ ΤΥΠΟΥ ΕΤΟΥΙ**

Fylrevy

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

FYLREVVY 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
FYLREVVY 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εστετρόλη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν εμφανίσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το FYLREVVY και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το FYLREVVY
3. Πώς να πάρετε το FYLREVVY
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το FYLREVVY
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το FYLREVVY και ποια είναι η χρήση του

Το FYLREVVY είναι θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT). Περιέχει τη φυσική οιστρογονική ορμόνη, εστετρόλη. Το FYLREVVY χρησιμοποιείται σε:

- μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες έχει αφαιρεθεί η μήτρα (έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή), και,
- μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με άθικτη μήτρα (δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή) και οι οποίες δεν έχουν φυσική έμμηνο ρύση για τουλάχιστον 12 μήνες.

Ανακούφιση των συμπτωμάτων που εμφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση

Κατά την εμμηνόπαυση, μειώνεται η ποσότητα οιστρογόνων που παράγεται από τον οργανισμό της γυναίκας. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως αίσθημα θερμότητας στο πρόσωπο, τον λαιμό και το στήθος («εξάψεις»). Το FYLREVVY ανακουφίζει αυτά τα συμπτώματα μετά την εμμηνόπαυση. Θα σας χορηγηθεί FYLREVVY μόνο εάν τα συμπτώματά σας παρεμποδίζουν σοβαρά την καθημερινή σας ζωή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το FYLREVVY

Ιατρικό ιστορικό και τακτικά τσεκάπ

Η χρήση HRT ενέχει κινδύνους, οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν αποφασίζετε εάν θα αρχίσετε να την παίρνετε ή εάν θα συνεχίσετε να την παίρνετε.

Η εμπειρία στη θεραπεία γυναικών με πρόωρη εμμηνόπαυση (λόγω ωοθηκικής ανεπάρκειας ή χειρουργικής επέμβασης) είναι περιορισμένη. Εάν έχετε πρόωρη εμμηνόπαυση, οι κίνδυνοι χρήσης HRT μπορεί να είναι διαφορετικοί. Παρακαλείστε να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Πριν αρχίσετε (ή επανεκκινήσετε) την HRT, ο γιατρός σας θα σας ρωτήσει για το προσωπικό και το οικογενειακό σας ιατρικό ιστορικό. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να πραγματοποιήσει κλινική εξέταση. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει εξέταση των μαστών σας ή/και εσωτερική εξέταση, εάν είναι απαραίτητο.

Αφού αρχίσετε τη λήψη του FYLREVVY, θα πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας για τακτικά τσεκάπ (τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο). Σε αυτούς τους ελέγχους, συζητήστε με τον γιατρό σας τα οφέλη και τους κινδύνους της συνέχισης του FYLREVVY.

Να κάνετε τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο μαστών, όπως σας συστήνει ο γιατρός σας.

Μην πάρετε το FYLREVVY

Εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι για οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία, **απευθυνθείτε στον γιατρό** σας πριν πάρετε το FYLREVVY.

Μην πάρετε το FYLREVVY:

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στην **εστετρόλη**, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ **καρκίνο του μαστού**, ή εάν υπάρχει υποψία ότι τον έχετε.
- Εάν έχετε **καρκίνο που είναι ευαίσθητος στα οιστρογόνα**, όπως καρκίνο του βλεννογόνου της μήτρας (ενδομήτριο), ή εάν υπάρχει υποψία ότι τον έχετε.
- Εάν έχετε **ανεξήγητη κολπική αιμορραγία**.
- Εάν έχετε **υπερβολική πάχυνση του βλεννογόνου της μήτρας** που δεν υποβάλλεται σε θεραπεία.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ **θρόμβο σε φλέβα** (θρόμβωση), όπως στα πόδια (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή).
- Εάν έχετε **διαταραχή πήξης του αίματος** (όπως έλλειψη πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης).
- Εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα νόσο που προκαλείται από θρόμβους αίματος στις αρτηρίες, όπως **έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή στηθάγχη**.
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ **ηπατική νόσο** και οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας σας δεν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό.
- Εάν έχετε **σπάνια διαταραχή του αίματος που ονομάζεται «πορφυρία»**, η οποία μεταβιβάζεται στις οικογένειες από τις προηγούμενες γενιές (κληρονομική).

Εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις εμφανιστεί για πρώτη φορά κατά τη λήψη FYLREVVY, διακόψτε τη λήψη αμέσως και συμβουλευθείτε αμέσως τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το FYLREVVY.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ οποιοδήποτε από τα ακόλουθα προβλήματα, πριν αρχίσετε τη θεραπεία, καθώς αυτά μπορεί να επανέλθουν ή να επιδεινωθούν κατά τη θεραπεία με FYLREVVY. Εάν ισχύει αυτό, θα πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας συχνότερα για τους εξής ελέγχους:

- ινομώματα στη μήτρα σας,
- αύξηση του βλεννογόνου της μήτρας εκτός της μήτρας (ενδομητρίωση) ή ιστορικό υπερβολικής αύξησης του βλεννογόνου της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου),
- αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αίματος (βλ. «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)»),
- αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ευαίσθητου στα οιστρογόνα (όπως η ύπαρξη μητέρας, αδελφής ή γιαγιάς που είχε καρκίνο του μαστού),
- υψηλή αρτηριακή πίεση,

- ηπατική διαταραχή, όπως καλοήθης ηπατικός όγκος,
- διαβήτης,
- χολόλιθοι,
- ημικρανία ή έντονοι πονοκέφαλοι,
- νόσος του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζει πολλά όργανα του σώματος (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ΣΕΛ),
- επιληψία,
- άσθμα,
- νόσος που επηρεάζει το τύμπανο και την ακοή (ωτοσκλήρυνση),
- πολύ υψηλό επίπεδο λίπους στο αίμα σας (τριγλυκερίδια),
- κατακράτηση υγρών λόγω καρδιακών ή νεφρικών προβλημάτων,
- κληρονομικό και επίκτητο αγγειοίδημα.

Σταματήστε να παίρνετε το FYLREVVY και επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κατά τη λήψη HRT:

- οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται στην παράγραφο «Μην πάρετε το FYLREVVY»,
- κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος). Αυτά μπορεί να είναι σημεία ηπατικής νόσου:
- πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας ή/και του λαιμού ή/και δυσκολία στην κατάποση ή κνίδωση, μαζί με δυσκολία στην αναπνοή, σημεία που υποδηλώνουν αγγειοίδημα,
- μεγάλη αύξηση της αρτηριακής σας πίεσης (τα συμπτώματα μπορεί να είναι πονοκέφαλος, κούραση, ζάλη),
- πονοκέφαλοι τύπου ημικρανίας που εμφανίζονται για πρώτη φορά,
- εάν μείνετε έγκυος,
- εάν παρατηρήσετε σημεία θρόμβου αίματος, όπως:
 - επώδυνο πρήξιμο και ερυθρότητα των ποδιών,
 - ξαφνικός πόνος στον θώρακα,
 - δυσκολία στην αναπνοή,

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)».

Σημείωση: Το FYLREVVY δεν είναι αντισυλληπτικό. Εάν έχουν περάσει λιγότερο από 12 μήνες από την τελευταία περίοδό σας ή εάν είστε κάτω των 50 ετών, μπορεί να εξακολουθείτε να χρειάζεστε πρόσθετη αντισύλληψη για να αποτρέψετε την κύηση. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

HRT και καρκίνος

Υπερβολική πάχυνση του βλεννογόνου της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνος του βλεννογόνου της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου)

Η λήψη HRT μόνο με οιστρογόνο θα αυξήσει τον κίνδυνο υπερβολικής πάχυνσης του βλεννογόνου της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνου του βλεννογόνου της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου).

Η λήψη προγεσταγόνου επιπλέον του οιστρογόνου για τουλάχιστον 12 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών σας προστατεύει από αυτόν τον πρόσθετο κίνδυνο. Έτσι, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει προγεσταγόνο χωριστά εάν εξακολουθείτε να έχετε μήτρα. Εάν έχει αφαιρεθεί η μήτρα σας (υστερεκτομή), συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να λαμβάνετε με ασφάλεια αυτό το προϊόν χωρίς προγεσταγόνο.

Σε γυναίκες που εξακολουθούν να έχουν μήτρα και δεν λαμβάνουν HRT, κατά μέσο όρο, 5 στις 1.000 θα διαγνωστούν με καρκίνο του ενδομητρίου σε ηλικία από 50 έως 65 ετών.

Για γυναίκες ηλικίας 50 έως 65 ετών που εξακολουθούν να έχουν μήτρα και λαμβάνουν HRT μόνο με οιστρογόνο, μεταξύ 10 και 60 γυναίκες στις 1 000 θα διαγνωστούν με καρκίνο ενδομητρίου (δηλ. μεταξύ 5 και 55 πρόσθετα περιστατικά), ανάλογα με τη δόση και για πόσο διάστημα λαμβάνεται.

Το FYLREVY περιέχει υψηλότερη δόση οιστρογόνων από άλλα προϊόντα HRT μόνο με οιστρογόνο. Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου όταν χρησιμοποιείται μαζί με προγεσταγόνο δεν είναι γνωστός.

Καρκίνος του μαστού

Τα στοιχεία δείχνουν ότι η λήψη συνδυασμένης HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή/και HRT μόνο με οιστρογόνο αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο πρόσθετος κίνδυνος εξαρτάται από το πόσο διάστημα χρησιμοποιείτε HRT. Ο πρόσθετος κίνδυνος γίνεται εμφανής εντός 3 ετών χρήσης. Μετά τη διακοπή της HRT, ο πρόσθετος κίνδυνος θα μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, αλλά ο κίνδυνος μπορεί να παραμείνει για 10 έτη ή περισσότερο εάν έχετε χρησιμοποιήσει HRT για περισσότερα από 5 έτη.

Σύγκριση

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν HRT, κατά μέσο όρο, 13 έως 17 στις 1 000 θα διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού σε περίοδο 5 ετών.

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 ετών που αρχίζουν να λαμβάνουν HRT μόνο με οιστρογόνο για 5 έτη, θα υπάρξουν 16—17 περιστατικά σε 1 000 χρήστριες (δηλ. 0 έως 3 πρόσθετα περιστατικά).

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 ετών που αρχίζουν να λαμβάνουν HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου για 5 έτη, θα υπάρξουν 21 περιστατικά σε 1 000 χρήστριες (δηλ. 4 έως 8 πρόσθετα περιστατικά).

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 59 ετών που δεν λαμβάνουν HRT, κατά μέσο όρο, 27 στις 1 000 θα διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού σε περίοδο 10 ετών.

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 ετών που αρχίζουν να λαμβάνουν HRT μόνο με οιστρογόνο για 10 έτη, θα υπάρξουν 34 περιστατικά σε 1 000 χρήστριες (δηλ. 7 πρόσθετα περιστατικά).

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 ετών που αρχίζουν να λαμβάνουν HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου για 10 έτη, θα υπάρξουν 48 περιστατικά σε 1 000 χρήστριες (δηλ. 21 πρόσθετα περιστατικά).

Να ελέγχετε τακτικά τους μαστούς σας. Επισκεφθείτε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μεταβολή όπως:

- εξόγκωμα στο δέρμα,
- μεταβολές στη θηλή,
- οποιοδήποτε εξόγκωμα που μπορείτε να δείτε ή να ψηλαφήσετε,

Επιπλέον, συνιστάται να συμμετέχετε σε προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου με μαστογραφία όταν σας προσφέρονται. Για τον προσυμπτωματικό έλεγχο με μαστογραφία, είναι σημαντικό να ενημερώνετε τον νοσοκόμο/επαγγελματία υγείας που πραγματοποιεί την ακτινογραφία ότι χρησιμοποιείτε HRT, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει την πυκνότητα των μαστών σας, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα της μαστογραφίας. Όταν η πυκνότητα του μαστού είναι αυξημένη, η μαστογραφία μπορεί να μην ανιχνεύσει όλες τις μάζες.

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος - πολύ σπανιότερος από τον καρκίνο του μαστού. Η χρήση HRT μόνο με οιστρογόνο ή συνδυασμένης HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών.

Ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν HRT, περίπου 2 γυναίκες στις 2 000 θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονική περίοδο 5 ετών. Για γυναίκες που λαμβάνουν HRT επί 5 έτη, θα υπάρξουν περίπου 3 περιστατικά ανά 2 000 χρήστριες (δηλ. περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό).

Επίδραση της HRT στην καρδιά και την κυκλοφορία

Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)

Ο κίνδυνος **θρόμβων αίματος στις φλέβες** είναι περίπου 1,3 έως 3 φορές υψηλότερος στις χρήστριες HRT σε σύγκριση με τις μη χρήστριες, ιδίως κατά το πρώτο έτος λήψης.

Οι θρόμβοι αίματος μπορεί να είναι σοβαροί, και εάν ένας μετακινηθεί προς τους πνεύμονες, μπορεί να προκαλέσει πόνο στον θώρακα, δύσπνοια, λιποθυμία ή ακόμη και θάνατο.

Είναι πιθανότερο να εμφανίσετε θρόμβο αίματος στις φλέβες σας όσο μεγαλώνετε και εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα για εσάς. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει για εσάς οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- δεν μπορείτε να περπατήσετε για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης, τραυματισμού ή νόσου (βλ. επίσης παράγραφο 3, Εάν χρειαστεί να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση),
- είστε σοβαρά υπέρβαροι (BMI > 30 kg/m²),
- έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα πήξης του αίματος που απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη θρόμβων αίματος,
- εάν οποιοσδήποτε από τους στενούς συγγενείς σας είχε ποτέ θρόμβο αίματος στο πόδι, στον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο,
- έχετε συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ),
- έχετε καρκίνο.

Για σημεία θρόμβου αίματος, βλ. «Σταματήστε να παίρνετε το FYLREVY και επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό».

Σύγκριση

Σε γυναίκες στην ηλικία των 50 που δεν λαμβάνουν HRT, κατά μέσο όρο, σε περίοδο 5 ετών, αναμένεται να εμφανίσουν θρόμβο αίματος σε φλέβα 4 έως 7 στις 1 000.

Για γυναίκες στην ηλικία των 50 που λαμβάνουν HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου για περισσότερα από 5 έτη, θα υπάρξουν 9 έως 12 περιστατικά σε 1 000 χρήστριες (δηλ. 5 πρόσθετα περιστατικά).

Για γυναίκες στην ηλικία των 50 στις οποίες έχει αφαιρεθεί η μήτρα και λαμβάνουν HRT μόνο με οιστρογόνο για περισσότερα από 5 έτη, θα υπάρξουν 5 έως 8 περιστατικά σε 1 000 χρήστριες (δηλ. 1 πρόσθετο περιστατικό).

Καρδιακή νόσος (έμφραγμα του μυοκαρδίου)

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η HRT θα συμβάλει στην πρόληψη εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Οι γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών που χρησιμοποιούν HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου είναι ελαφρώς πιθανότερο να εμφανίσουν καρδιακή νόσο από εκείνες που δεν λαμβάνουν καθόλου HRT.

Για τις γυναίκες στις οποίες έχει αφαιρεθεί η μήτρα και λαμβάνουν θεραπεία μόνο με οιστρογόνο δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής νόσου.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου είναι περίπου 1,5 φορές υψηλότερος στις χρήστριες HRT σε σύγκριση με τις μη χρήστριες. Ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω χρήσης HRT θα αυξάνεται με την ηλικία.

Σύγκριση

Σε γυναίκες στην ηλικία των 50 που δεν λαμβάνουν HRT, κατά μέσο όρο, οι 8 στις 1 000 αναμένεται ότι θα παρουσιάσουν εγκεφαλικό επεισόδιο σε περίοδο 5 ετών. Για γυναίκες στην ηλικία των 50 που λαμβάνουν HRT, θα υπάρξουν 11 περιπτώσεις σε 1 000 χρήστριες, σε 5 έτη (δηλ. 3 πρόσθετα περιστατικά).

Άλλες παθήσεις

- Η HRT δεν θα συμβάλει στην πρόληψη της απώλειας μνήμης. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία αυξημένου κινδύνου απώλειας μνήμης σε γυναίκες που αρχίζουν να χρησιμοποιούν HRT μετά την ηλικία των 65 ετών. Ζητήστε συμβουλή από τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το FYLREVVY δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και FYLREVVY

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, φυτικών φαρμάκων ή άλλων φυσικών προϊόντων.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση ορισμένων HRT. Το FYLREVVY έχει χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα.

Η HRT μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων:

- Φάρμακα για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) (όπως συνδυαστικά σχήματα ομπιτασβίρης/παριταπρεβίρης/ριτοναβίρης και ντασαμπουβίρης με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, γλεσαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης ή σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξιλαπρεβίρης μπορεί να προκαλέσουν αυξήσεις στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος της ηπατικής λειτουργίας [αύξηση του ηπατικού ενζύμου της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] σε γυναίκες που χρησιμοποιούν CHC που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη. Το FYLREVVY περιέχει εστετρόλη αντί για αιθινυλοιστραδιόλη. Δεν είναι γνωστό εάν μπορεί να εμφανιστεί αύξηση του ηπατικού ενζύμου ALT όταν το FYLREVVY χρησιμοποιείται με αυτό το συνδυαστικό σχήμα HCV.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Εάν χρειάζεστε εξέταση αίματος, ενημερώστε τον γιατρό σας ή το εργαστηριακό προσωπικό ότι λαμβάνετε FYLREVVY, επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων.

Το FYLREVVY με τροφή και ποτό

Το FYLREVVY μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή, εάν είναι απαραίτητο, με μικρή ποσότητα νερού.

Κύηση και θηλασμός

Το FYLREVVY προορίζεται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εάν μείνετε έγκυος, διακόψτε τη λήψη του FYLREVVY και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το FYLREVVY δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το FYLREVVY περιέχει λακτόζη και νάτριο

Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το FYLREVVY

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα στοχεύσει να συνταγογραφήσει τη χαμηλότερη δόση για την αντιμετώπιση του

συμπτώματός σας για όσο το δυνατόν συντομότερο χρονικό διάστημα.
Στις γυναίκες χωρίς μήτρα, θα πρέπει να χρησιμοποιείται FYLREVVY 18,9 mg.

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν θεωρείτε ότι αυτή η δόση είναι υπερβολικά ισχυρή ή δεν είναι αρκετά ισχυρή.

Να παίρνετε ένα δισκίο κάθε ημέρα περίπου την ίδια ώρα, με λίγο νερό εάν είναι απαραίτητο.
Συνιστάται συνεχής χορήγηση.

Οι γυναίκες με άθικτη μήτρα μπορεί να εμφανίσουν ακανόνιστη κοιλιακή αιμορραγία ή κηλίδωση (ελάχιστη απώλεια αίματος που απαιτεί το πολύ ένα ταμπόν) κατά τη λήψη του FYLREVVY, κυρίως κατά τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας. Σε περίπτωση επίμονης ή σημαντικής κοιλιακής αιμορραγίας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Εάν εξακολουθείτε να έχετε μήτρα, το FYLREVVY πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με προγεσταγόνο συνεχώς, όπως σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση FYLREVVY από την κανονική

Δεν υπάρχουν αναφορές για σοβαρά επιβλαβή αποτελέσματα από τη λήψη υπερβολικής ποσότητας δισκίων FYLREVVY.

Εάν πάρετε αρκετά δισκία FYLREVVY ταυτόχρονα, μπορεί να αισθανθείτε ναυτία, να παρουσιάσετε άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, πόνο θηλής, ή να κάνετε εμετό ή να αιμορραγήσετε από τον κόλπο.

Εάν έχετε πάρει πάρα πολλά δισκία FYLREVVY, ή εάν διαπιστώσετε ότι ένα παιδί πήρε μερικά δισκία, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το FYLREVVY

Εάν ξεχάσατε να πάρετε ένα δισκίο στη συνήθη ώρα σας, θα πρέπει να το πάρετε το συντομότερο δυνατόν. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες, μην πάρετε το δισκίο που ξεχάσατε και πάρτε το επόμενο δισκίο στη συνήθη ώρα. Μην πάρετε επιπλέον δισκίο για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Τα παραλειφθέντα δισκία μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα αιμορραγίας εκ διαφυγής ή κηλίδωσης σε γυναίκες με μήτρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το FYLREVVY

Μπορείτε να σταματήσετε να παίρνετε το FYLREVVY οποιαδήποτε στιγμή. Θα πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό σας πριν σταματήσετε να παίρνετε το FYLREVVY.

Εάν χρειαστεί να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον χειρουργό ότι παίρνετε το FYLREVVY. Μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη λήψη του FYLREVVY περίπου 4 έως 6 εβδομάδες πριν από την επέμβαση για να μειωθεί ο κίνδυνος θρόμβου αίματος (βλ. παράγραφο 2, Θρόμβοι αίματος σε φλέβα). Ρωτήστε τον γιατρό σας πότε μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε ξανά το FYLREVVY.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες νόσοι αναφέρονται συχνότερα σε γυναίκες που χρησιμοποιούν HRT σε σύγκριση με γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν HRT:

- καρκίνος του μαστού,

- μη φυσιολογική αύξηση ή καρκίνος του βλεννογόνου της μήτρας (υπερπλασία ή καρκίνος του ενδομητρίου),
- καρκίνος των ωοθηκών,
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες των ποδιών ή των πνευμόνων (φλεβική θρομβοεμβολή),
- καρδιακή νόσος,
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- πιθανή απώλεια μνήμης εάν η HRT αρχίσει μετά την ηλικία των 65 ετών.

Δεν υπάρχει εμπειρία με HRT που περιέχει εσθετρόλη.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, βλ. παράγραφο 2.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση του FYLREVY:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κολλική αιμορραγία,
- πάχυνση του βλεννογόνου της μήτρας (πάχυνση του ενδομητρίου),

Συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα):

- κολλική μυκητιασική λοίμωξη (καντιντίαση),
- μη καρκινική αύξηση της μήτρας (λειομύωμα της μήτρας),
- ζάλη,
- πόνος στο κάτω μέρος της κοιλιάς (κοιλιακός),
- πόνος στην κοιλιά (κοιλιακός),
- φούσκωμα,
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία),
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στους βραχίονες ή στα πόδια (πόνος άκρου),
- μη φυσιολογική αύξηση του βλεννογόνου της μήτρας (διαταραχή του ενδομητρίου κατά την παραγωγική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου),
- πόνος στους μαστούς,
- ευαισθησία των μαστών,
- πόνος στις θηλές,
- συσπάσεις της μήτρας,
- κολλικές εκκρίσεις,
- κνησμός αιδοίου ή κόλπου (αιδοιοκολπικός κνησμός)
- ακραία κούραση (εξασθένηση),
- αύξηση βάρους.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα):

- επιβλαβείς θρόμβοι αίματος σε φλέβα για παράδειγμα
 - σε πόδι ή πέλμα (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)
 - σε πνεύμονα (δηλ. πνευμονική εμβολή)
- κνησμάδες δερματικό εξάνθημα (κνίδωση),
- υπερβολική πάχυνση του βλεννογόνου της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου),
- πολύποδες (μικρές αναπτύξεις) στη μήτρα,
- ο βλεννογόνος της μήτρας (ενδομήτριο) που αναπτύσσεται στο μυϊκό στρώμα της μήτρας (αδενομύωση),
- μάζα στους μαστούς,
- διογκωμένοι μαστοί,
- σάκος υγρού εντός των ωοθηκών (κύστη ωοθήκης),
- οίδημα σε βραχίονες ή πόδια (περιφερικό οίδημα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με άλλες HRT:

- νόσος της χοληδόχου κύστης,
- διάφορες δερματικές διαταραχές:

- αποχρωματισμός του δέρματος ιδίως του προσώπου ή του λαιμού γνωστός ως «κηλίδες κήσης» (χλόασμα),
- επώδυνα ερυθρά δερματικά οζίδια (οζώδες ερύθημα),
- εξάνθημα με ερυθρότητα σε μορφή στόχου ή πληγές (πολύμορφο ερύθημα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το FYLREVV

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το FYLREVV

- Η δραστική ουσία είναι η εστετρόλη.

FYLREVV 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,2 mg εστετρόλης (ως μονοϋδρική εστετρόλη).

FYLREVV 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 18,9 mg εστετρόλης (ως μονοϋδρική εστετρόλη).

- Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: Λακτόζη μονοϋδρική, γλυκολικό άμυλο νατρίου (βλ. παράγραφο 2, «το FYLREVV περιέχει λακτόζη και νάτριο»), άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη K30, στεατικό μαγνήσιο (E572).

Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη (E464), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), τάλκης (E553b), υδρογονωμένο βαμβακέλαιο, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του FYLREVV και περιεχόμενα της συσκευασίας

FYLREVV 14,2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι πορτοκαλί, διαμέτρου 6 mm, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με εντύπωμα σε σχήμα σταγόνας στη μία πλευρά.

FYLREVV 18,9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, διαμέτρου 6 mm, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με εντύπωμα σε σχήμα σταγόνας στη μία πλευρά.

Το FYLREVY διατίθεται σε διαφανείς κυψέλες PVC/αλουμινίου των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κουτί με θήκη φύλαξης τύπου ετουί.

Μεγέθη συσκευασίας: 28, 84 ή 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

Παρασκευαστής

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.