

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos recubiertos con película  
FYLREVVY 18,9 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### FYLREVVY 14,2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 14,2 mg de estetrol (en forma de estetrol monohidrato).

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 42,9 mg de lactosa monohidrato.

### FYLREVVY 18,9 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 18,9 mg de estetrol (en forma de estetrol monohidrato).

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 37,9 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

### FYLREVVY 14.2 mg comprimidos recubiertos con película

El comprimido recubierto con película es de color naranja, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un grabado en relieve en forma de gota en una cara.

### FYLREVVY 18.9 mg comprimidos recubiertos con película

El comprimido recubierto con película es de color amarillo, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo y con un grabado en relieve en forma de gota en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas.

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación.

## 4.2 Posología y forma de administración

FYLREVV es un medicamento que contiene solo estrógeno.

### Posología

Se debe tomar un comprimido por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos, si es necesario, con un poco de agua.

Se recomienda la administración continua.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible (ver también la sección 4.4).

#### *Mujeres con útero*

El tratamiento debe iniciarse con 14,2 mg de FYLREVV. Si la respuesta en forma de alivio de los síntomas es insuficiente, la dosis puede aumentarse a 18,9 mg de FYLREVV.

El tratamiento con estrógeno se debe completar de forma continua con un progestágeno.

#### *Mujeres histerectomizadas*

La dosis debe ser de 18,9 mg de FYLREVV.

Salvo que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas.

#### *Iniciar o cambiar el tratamiento*

En mujeres que no toman THS, o que cambian de un producto de THS solo con estrógenos o de un producto de THS combinado continuo, el tratamiento se puede iniciar en cualquier día conveniente. En mujeres que cambian de un régimen de THS cíclico o secuencial, el tratamiento debe comenzar al día siguiente de finalizar el régimen anterior.

#### *Dosis olvidadas*

Si olvida la toma de un comprimido, la usuaria debe tomar el comprimido olvidado lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis sin tomar el comprimido olvidado.

Olvidar una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual o manchado en mujeres con útero.

#### *Insuficiencia hepática*

Estetrol está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática grave mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda el uso de estetrol en mujeres con insuficiencia renal moderada o grave.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No existe un uso relevante de estetrol en la población pediátrica para la indicación de THS para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de estetrol en mujeres mayores de 65 años que inician el tratamiento.

No se puede hacer una recomendación de dosis para esta población.

### Forma de administración

Vía oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo;
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos, pasados o sospecha de estos (p. ej., cáncer de endometrio);
- Hemorragia genital no diagnosticada;
- Hiperplasia endometrial no tratada;
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar);
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina; ver sección 4.4);
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina de pecho, infarto de miocardio);
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad;
- Porfiria.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El porcentaje de sangrado vaginal fue del 66,8% y el de endometrio proliferativo desordenado fue del 5,4% en el estudio pivotal de fase 3 en mujeres no histerectomizadas con al menos 12 meses desde su última menstruación, tratadas con 18,9 mg de estetrol de forma continua en combinación con 100 mg de progesterona (P4) (ver también la sección 4.8). Se pueden utilizar dosis más altas de P4 u otro progestágeno aprobado para añadir al tratamiento con estrógenos; no obstante, no se dispone de datos de seguridad y tolerabilidad en la combinación con estetrol.

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, estetrol solo se debe iniciar cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos una vez al año, y la THS solo debe continuarse mientras el beneficio supere el riesgo.

La evidencia relativa a los riesgos asociados a la THS para el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el balance beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres mayores.

### Exploración médica/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THS se debe recoger una historia clínica personal y familiar completa. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) se debe guiar por esta la historia clínica y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan revisiones periódicas, con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe informar a las mujeres acerca de los cambios en sus mamas que deben comunicar a su médico o personal de enfermería (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen adecuadas, p.ej. mamografía, se deben realizar de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada mujer.

### Afecciones que requieren supervisión

Si cualquiera de las siguientes situaciones está presente, ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo se debe vigilar estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estos trastornos pueden volver a ocurrir o agravarse durante el tratamiento con estetrol, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis;
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación);
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, p. ej. cáncer de mama en familiares de primer grado;
- Hipertensión;
- Trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático);
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;
- Colelitiasis;
- Migraña o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistémico;
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerosis.

#### Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

El tratamiento se debe interrumpir en caso de que se descubra una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática;
- Aumento significativo de la presión arterial;
- Aparición por primera vez de cefalea de tipo migrañoso;
- Embarazo.

#### Hiperplasia y carcinoma endometrial

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos (ver sección 4.8). Tras suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno a la terapia combinada continua estrógeno-progestágeno en mujeres no histerectomizadas previene el mayor riesgo asociado con la THS con estrógeno solo.

Durante los primeros meses de tratamiento, se pueden producir sangrados intermenstruales y manchado. Si el sangrado intermenstrual y el manchado aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, se debe investigar la causa, lo que puede incluir una biopsia endometrial para descartar malignidad endometrial.

La estimulación estrogénica sin oposición puede dar lugar a una transformación premaligna o maligna de un foco residual de la endometriosis. Por lo tanto, se debe considerar la adición de progestágenos a la terapia sustitutiva estrogénica en mujeres que se han sometido a una histerectomía debido a endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual.

#### Cáncer de mama

La evidencia global muestra un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS combinada de estrógeno-progestágeno o THS de estrógeno solo, que depende de la duración del tratamiento con THS.

#### *Terapia con estrógeno solo*

El ensayo Women's Health Initiative (WHI, por sus siglas en inglés) no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas usuarias de THS con estrógeno solo. Los estudios observacionales han reportado principalmente un pequeño aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, sustancialmente menor que el observado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno (véase sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de THS. Cuando se haya usado THS durante más de 5 años, el riesgo puede persistir más de 10 años.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

#### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho menos frecuente que el cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica de un metaanálisis a gran escala sugiere un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solo o en combinación estrógeno-progestágeno, que se evidencia a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8)

#### Tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor a desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año de THS que después (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un riesgo mayor de TEV y la THS se puede añadir a este riesgo. Por tanto, el uso de THS está contraindicado en estas pacientes (ver sección 4.3).

Entre los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos se incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, la inmovilización prolongada, la obesidad severa (índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>), el embarazo/periodo postparto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes en el postoperatorio, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de una intervención quirúrgica. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no se debe reiniciar hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo parte de los defectos trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico no relacionado con trombosis en los miembros

de la familia o si el defecto es “grave” (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, se debe suspender la administración del medicamento. Se debe informar a las pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

### Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencia de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o combinación de estrógeno-progestágeno.

#### *Estrógeno solo*

Los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas usuarias de terapia de estrógeno solo.

### Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia combinada de estrógeno-progestágeno y la terapia con estrógeno solo se asocian con un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no varía con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, dado que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende en gran medida de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (véase la sección 4.8).

### Otras condiciones

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser cuidadosamente monitorizadas.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógeno o terapia hormonal sustitutiva dado que se han notificado casos raros de aumentos importantes de los triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en esta afección.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas de angioedema hereditario o adquirido.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG), dando lugar a un incremento de las concentraciones circulantes de hormona tiroidea total, medida como yodo unido a proteínas (PBI), niveles de tiroxina (T4) (determinados por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de triyodotironina (T3) (por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina disminuye, reflejando el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres permanecen inalteradas. Otras proteínas transportadoras se pueden encontrar elevadas en suero, como la globulina fijadora de corticoides (CBG) y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), originando un aumento de los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa permanecen inalteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden verse aumentadas (sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógeno solo después de los 65 años.

## Incremento de la alanina aminotransferasa (ALT)

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con el régimen combinado de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol, como los AHC. Las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, presentaron una tasa de elevación de la ALT similar a la de las que no recibían estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda precaución al administrar conjuntamente los siguientes regímenes farmacológicos combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver sección 4.5.

## Excipientes

### *Lactosa*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efectos de otros medicamentos sobre el estetrol

El estetrol se glucuroniza predominantemente por la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7. No se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre el estetrol y el ácido valproico, un potente inhibidor de la UGT. Las enzimas del citocromo P450 (CYP450) no desempeñan un papel importante en el metabolismo del estetrol. Por lo tanto, es poco probable que se produzca una interacción del estetrol con sustancias que se sabe que inducen o inhiben las enzimas CYP450.

### Efectos del estetrol sobre otros medicamentos

En base a los estudios de inhibición *in vitro*, es poco probable que se produzca una interacción del estetrol con el metabolismo de otras sustancias activas.

### Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC.

Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las siguientes pautas combinadas de fármacos:

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuir con y sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.4).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

FYLREVV no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse inmediatamente.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En base a la experiencia en animales, no se pueden descartar efectos nocivos debidos a la acción hormonal del principio activo.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta la fecha relativos a la exposición fetal inadvertida a estrógenos no indican efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

##### Lactancia

FYLREVV no está indicado durante la lactancia.

##### Fertilidad

FYLREVV no está indicado en mujeres en edad fértil.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de FYLREVV sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en mujeres posmenopáusicas no hysterectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación expuestas a estetrol junto con progesterona incluyeron engrosamiento endometrial (> 4 mm, 71,3%), hemorragia vaginal (66,8%) y endometrio proliferativo anormal (EPA) (5,4%). Las otras reacciones adversas más frecuentes notificadas en mujeres con o sin útero fueron sensibilidad mamaria (8,7%) y dolor mamario (5,6%). Aparte de las reacciones adversas relacionadas con el útero, no se observaron otras diferencias en el perfil de seguridad entre las mujeres con o sin útero.

##### *Tabla de reacciones adversas*

La seguridad del estetrol se evaluó en un ensayo clínico de fase II y dos ensayos clínicos de fase III (ensayo 1 y ensayo 2) en los que participaron 2606 mujeres posmenopáusicas (1290 fueron tratadas con 14,2 mg o 18,9 mg de estetrol solo, 463 fueron tratadas con placebo y 853 con al menos 12 meses desde la última menstruación fueron tratadas con 18,9 mg de estetrol de forma continua combinados con P4 100 mg).

Las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos se listan en la Tabla 1 y se clasifican según la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas**

clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Candidiasis vulvovaginal	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>		Mioma uterino	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareo	
<b>Trastornos vasculares</b>			Tromboembolismo venoso
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor en la parte inferior del abdomen <sup>a</sup> , Dolor abdominal, Distensión abdominal, Náuseas, Estreñimiento	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor en las extremidades	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Hemorragia vaginal <sup>b</sup> , Engrasamiento endometrial	Endometrio proliferativo desordenado, Dolor mamario, Sensibilidad o hipersensibilidad mamarias Dolor en el pezón Espasmo uterino Secreción vaginal, Prurito vulvovaginal	Hiperplasia endometrial, Pólipo endometrial <sup>c</sup> , Adeniosis, Masa mamaria <sup>d</sup> , Edema mamario <sup>e</sup> , Quiste ovárico
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia	Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de peso	

<sup>a</sup> Incluyendo dolor pélvico

<sup>b</sup> Incluyendo hemorragia uterina y sangrado intermenstrual

<sup>c</sup> Incluyendo pólipo cervical y pólipo uterino

<sup>d</sup> Incluyendo tumores filoides, quiste mamario, exploración mamaria anómala

<sup>e</sup> Incluyendo aumento mamario, congestión mamaria

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Riesgo de cáncer de mama*

- Se ha observado un aumento de hasta el doble en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que han recibido terapia combinada con estrógenos y progestágenos durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en las usuarias de terapia solo con estrógenos es menor que el observado en las usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno.

- El nivel de riesgo depende de la duración del uso (véase sección 4.4).
- Se presentan estimaciones del riesgo absoluto basadas en los resultados del mayor ensayo aleatorio controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos.

### Mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos

#### Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Edad del comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan utilizado nunca THS durante un periodo de 5 años (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años
<b>THS solo con estrógeno</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>THS combinada estrógeno-progestágeno</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Reino Unido en 2015 en mujeres con IMC = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

#### Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 10 años de tratamiento en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Edad del comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan utilizado nunca THS durante un periodo de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 10 años
<b>THS solo con estrógeno</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>THS de solo estrógeno</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Reino Unido en 2015 en mujeres con IMC = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

#### Estudios WHI EEUU – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres del grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS durante un periodo de 5 años (IC 95%)
<b>EEC estrógeno solo</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>EEC+MPA estrógeno y progestágeno‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\* Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama

‡ Cuando el análisis fue restringido a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no se observó aumento de riesgo aparente durante los 5 primeros años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue mayor que en no usuarias de THS.

#### *Riesgo de cáncer de endometrio*

- Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS.

En mujeres con útero no se recomienda el uso de THS con solo estrógeno ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración del uso del tratamiento con estrógeno solo y de la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo del cáncer de endometrio en los estudios epidemiológicos varió de entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados de cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a la terapia con estrógeno solo, durante al menos 12 días por ciclo, puede prevenir este aumento del riesgo. En el estudio Million Women Study, el uso de THS combinada (secuencial o continuo) durante cinco años no incrementó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

#### *Cáncer de ovario*

El uso de THS con estrógeno solo o combinados con progestágenos se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de padecer cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos indicó un aumento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían utilizado THS (RR 1,43, IC del 95%: 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por cada 2.000 usuarias. En mujeres de entre 50 y 54 años no tratadas con THS, se observaron aproximadamente 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

#### *Riesgo de tromboembolismo venoso*

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor. La aparición de uno de estos acontecimientos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). A continuación, se presentan los resultados de los estudios Women's Health Initiative (WHI):

#### **Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV después de 5 años de tratamiento**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres del grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
<b>Estrógeno solo oral*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Combinación estrógeno-progestágeno oral</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\*Estudio en mujeres sin útero

#### *Riesgo de enfermedad arterial coronaria*

- El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada estrógeno-progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4).

#### *Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico*

- El uso de terapia con estrógeno solo y terapia estrógeno-progestágeno se asocia con un aumento del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad o de la duración de uso, pero ya que el riesgo basal depende considerablemente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres usuarias de THS se incrementará con la edad, ver sección 4.4.

#### **Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* después de 5 años de tratamiento**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres del grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS durante más de 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\*no se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis de medicamentos que contienen estrógenos pueden incluir náuseas, vómitos, sensibilidad mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y se puede producir sangrado por privación. Según estudios realizados con una dosis única de 94,4 mg y dosis múltiples de 37,8 mg de estetrol, también se pueden producir síntomas de sensibilidad en los pezones y dolor pélvico.

No existe un antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital. Estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos; código ATC: G03CA10

#### Mecanismo de acción

El principio activo, estetrol sintético, es idéntico química y biológicamente al estetrol que se produce durante el embarazo por hígado fetal humano.

El estetrol sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia, incluidos los síntomas vasomotores (SVM).

#### Información de los ensayos clínicos

La eficacia clínica y la seguridad de estetrol 14,2 mg y estetrol 18,9 mg se evaluaron en dos ensayos clínicos multicéntricos de fase 3 (Ensayo 1 y Ensayo 2). Ambos ensayos constaron de dos partes: la Parte 1 (aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo), centrada principalmente en la eficacia y la Parte 2 (abierta y de un solo brazo), en la seguridad.

*Alivio de los síntomas de déficit de estrógenos*

La eficacia del estetrol para el alivio de los SVM se evaluó en mujeres posmenopáusicas con SVM moderados a graves en la Parte 1 de los Ensayos 1 y 2. En total, 628 mujeres histerectomizadas (de las cuales 419 fueron tratadas con 14,2 mg o 18,9 mg de estetrol y 209 con placebo) y 591 no histerectomizadas (de las cuales 392 fueron tratadas con 14,2 mg o 18,9 mg de estetrol y 199 con placebo).

Los cuatro criterios de valoración coprimarios de eficacia en ambos ensayos fueron el cambio con respecto al valor basal en la frecuencia semanal y en la gravedad media de los SVM moderados a graves a las 4 y 12 semanas.

El alivio de los síntomas de la menopausia se logró durante las primeras semanas de tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento.

En ambos ensayos clínicos pivotaes, que incluyeron mujeres no histerectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación y mujeres histerectomizadas, las dosis orales diarias de 14,2 mg y 18,9 mg de estetrol mostraron una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia semanal de SVM de moderados a graves a las 4 semanas en comparación con el placebo. La reducción estadísticamente significativa se mantuvo a las 12 semanas de tratamiento.

Las dosis orales diarias de 18,9 mg de estetrol mostraron una reducción estadísticamente significativa en la gravedad de los SVM moderados a graves a las 4 y 12 semanas en comparación con el placebo. También se observó una reducción estadísticamente significativa en la gravedad de los SVM con 14,2 mg de estetrol en ambos momentos en el Ensayo 1, pero no en el Ensayo 2.

Los resultados (análisis post-hoc) del cambio en la frecuencia semanal y la gravedad media de los SVM moderados a graves del Ensayo 1, Parte 1, y del Ensayo 2, Parte 1, se presentan en la [Tabla 2](#) para el estetrol 14,2 mg y en la [Tabla 3](#) para el estetrol 18,9 mg.

**Tabla 2: Efecto de 14,2 mg de estetrol sobre la frecuencia semanal y la gravedad media de los SVM moderados a graves en la semana 4 y la semana 12 - Mujeres no histerectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación y mujeres histerectomizadas (Ensayo 1, Parte 1 y Ensayo 2, Parte 1)**

Parámetro	Ensayo 1, Parte 1		Ensayo 2, Parte 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
<b>Frecuencia de SVM</b>				
<b>Valor basal</b>				
Media (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 4</b>				
Media MC (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
IC 95%	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
Valor p vs. placebo	0,0181	-	0,0249	-
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 12</b>				
Media MC (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
IC 95%	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
Valor p vs. placebo	0,0002	-	0,0020	-
<b>Severidad de SVM</b>				
<b>Valor basal</b>				
Media (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 4</b>				
Media MC (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
IC 95%	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
Valor p vs. placebo	0,0096	-	0,5901	-
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 12</b>				
Media MC (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
IC 95%	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
Valor p vs. placebo	<0,0001	-	0,8533	-

IC: intervalo de confianza; Media MC: cambio promedio de mínimos cuadrados desde el valor basal estimado a partir de un modelo MMRM; MMRM: modelo de efectos mixtos de medidas repetidas; SD: desviación standard; SE: error estándar

**Table 3: Efecto de 18,9 mg de estetrol sobre la frecuencia semanal y la gravedad media de los SVM moderados a graves en la semana 4 y la semana 12 - Mujeres no hysterectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación y mujeres hysterectomizadas (Ensayo 1, Parte 1 y Ensayo 2, Parte 1)**

Parámetro	Ensayo 1, Parte 1		Ensayo 2, Parte 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
<b>Frecuencia de SVM</b>				
<b>Valor basal</b>				
Media (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 4</b>				
Media MC (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)

Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
IC 95%	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
Valor p vs. placebo	0,0002	-	0,0138	-
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 12</b>				
Media MC (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
IC 95%	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
Valor p vs. placebo	<0,0001	-	0,0002	-
<b>Severidad de SVM</b>				
<b>Valor basal</b>				
Media (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 4</b>				
Media MC (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
IC 95%	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
Valor p vs. placebo	0,0022	-	0,0075	-
<b>Cambio respecto al valor basal en la semana 12</b>				
Media MC (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Diferencia de medias MC vs. placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
IC 95%	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
Valor p vs. placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

IC: intervalo de confianza; Media MC: cambio promedio de mínimos cuadrados desde el valor basal estimado a partir de un modelo MMRM; MMRM: modelo de efectos mixtos de medidas repetidas; SD: desviación standard; SE: error estándar

### *Seguridad endometrial*

La seguridad endometrial de 18,9 mg de estetrol, combinados de forma continua con 100 mg de P4, se evaluó en 346 mujeres posmenopáusicas no hysterectomizadas en un ensayo abierto de 1 año de duración (Ensayo 1, Parte 2), de las cuales 325 tuvieron una biopsia endometrial evaluable después de 1 año. En la subpoblación de mujeres con al menos 12 meses desde la última menstruación, se evaluó la seguridad endometrial en 316 mujeres, de las cuales 298 tuvieron una biopsia endometrial evaluable después de 1 año.

Durante el ensayo clínico, las evaluaciones de las biopsias endometriales realizadas a los 12 meses o al inicio de la interrupción del ensayo revelaron un caso de hiperplasia endometrial sin atipia, ningún caso de hiperplasia endometrial con atipia y ningún caso de cáncer endometrial (N = 1/325, 0,3 %; IC del 95% bilateral: 0,0-1,7%). En el análisis post-hoc de la subpoblación de mujeres no hysterectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación (n = 298), la estimación puntual fue del 0,3% (IC del 95% bilateral: 0,0-1,9%).

### *Patrones de sangrado*

En la Parte 2 del Ensayo 1, 853 mujeres no hysterectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación recibieron 18,9 mg de estetrol con 100 mg de P4 de forma continua durante un máximo de 53 semanas. Se observó ausencia de sangrado o manchado en el 37,8% de las mujeres durante los meses 10 a 12 de tratamiento. El sangrado y/o manchado apareció en el 77,2% de las mujeres durante los tres primeros meses de tratamiento y en el 62,2% durante los meses 10 a 12 de tratamiento.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El estetrol se absorbe rápidamente tras su ingestión. Tras la ingesta de estetrol en dosis de 14,2 mg y 18,9 mg en formulación de comprimidos, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas medias de 17,9 ng/ml y 17,3-20,75 ng/ml, respectivamente, entre 0,47 y 0,63 horas después de una única ingestión. El grado de exposición al estetrol es similar independientemente de la ingesta de alimentos. La concentración plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ) de estetrol se reduce aproximadamente en un 50% tras la ingesta de alimentos. La concentración máxima de estetrol se alcanza antes en ayunas que después de comer (tiempo medio de concentración plasmática máxima observada ( $T_{max}$ ) de 0,5 horas en ayunas frente a 1 hora después de comer).

Según los resultados del estudio de balance de masa, la biodisponibilidad del estetrol se estimó en al menos un 69%.

Tras múltiples dosis de 14,2 mg de estetrol tomadas una vez al día durante 14 días, la mediana del  $T_{max,ss}$  es de aproximadamente 0,5 horas. El estado estacionario se alcanza después de 6 a 8 días. En estado estacionario, la  $C_{max}$ , la concentración media y la concentración mínima (nivel valle) son 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml y 1,42 ng/ml, respectivamente.

Tras múltiples dosis de 18,9 mg de estetrol administradas una vez al día durante 8 días, la mediana de  $T_{max,ss}$  es de aproximadamente 0,5 horas. El estado estacionario se alcanza tras 6 a 8 días. En estado estacionario, la  $C_{max}$ , la concentración media y la concentración mínima (nivel valle) son 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml y 1,59 ng/ml, respectivamente.

### Distribución

La farmacocinética del estetrol se caracteriza por una fase de distribución rápida; se distribuye y probablemente se reabsorbe mediante el ciclo enterohepático durante las primeras 18 horas tras la ingesta oral. El volumen de distribución determinado tras la administración oral de una dosis única de 14,2 mg fue elevado, lo que indica que el estetrol se distribuye ampliamente en los tejidos.

El estetrol no se une a la SHBG. El estetrol mostró una unión moderada a las proteínas plasmáticas humanas (45,5 a 50,4%). El estetrol se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Los estudios in vitro indicaron que el estetrol es un sustrato de los transportadores de la glicoproteína P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Sin embargo, es poco probable que la administración conjunta de fármacos que afectan a la actividad de la P-gp y la BCRP dé lugar a una interacción farmacológica clínicamente relevante con el estetrol.

### Biotransformación

Tras su administración oral, el estetrol se somete a un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados de glucurónido y sulfato. Los dos metabolitos principales, el estetrol-3-glucurónido y el estetrol-16-glucurónido, tienen una actividad estrogénica insignificante. La UGT2B7 es la isoforma dominante de la UGT implicada en la biotransformación del estetrol en un glucurónido directo. El estetrol se somete a sulfatación, principalmente por la estrógenosulfotransferasa específica (SULT1E1).

### Eliminación

Se observó que la vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) del estetrol era de aproximadamente 24 horas tanto tras una administración única como en condiciones de estado estacionario.

Tras la administración de una solución oral única de 15 mg de [14C]-estetrol, se detectó aproximadamente el 69% de la radiactividad total recuperada en la orina y el 21,9% en las heces.

### Linealidad/no-linealidad

Los niveles plasmáticos de estetrol no muestran ninguna desviación relevante de la proporcionalidad de la dosis en un rango de dosis de 4,7 mg a 94,4 mg (administración única).

#### Condiciones de estado estacionario

El estado estacionario se alcanza tras 6 a 8 días. Tras la administración oral repetida una vez al día de 14,2 mg o 18,9 mg de estetrol, las concentraciones plasmáticas máximas de estetrol son de aproximadamente 16,69 ng/ml y 19,60 ng/ml, respectivamente, y se alcanzan entre 0,18 y 2 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas medias son de 3,08 ng/ml y 3,50 ng/ml, respectivamente. La acumulación es muy limitada, con un área bajo la curva (AUC) diaria en estado estacionario un 60% mayor que después de una dosis única y sin aumento observado en la  $C_{max}$ .

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

Se ha realizado un estudio con una dosis oral única de 18,9 mg de estetrol administrada a mujeres con función hepática normal, insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) e insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Los resultados muestran que las relaciones  $C_{max}$  y área  $AUC_{inf}$  para el estetrol fueron ~1,7 veces y ~1,1 veces, respectivamente, en la insuficiencia hepática leve frente a los sujetos con función hepática normal, aproximadamente 1,9 veces y aproximadamente 1 vez, respectivamente, en la insuficiencia hepática moderada frente a los sujetos con función hepática normal, y aproximadamente 5,4 veces y aproximadamente 1,9 veces, respectivamente, en la insuficiencia hepática grave frente a los sujetos con función hepática normal (véase la sección 4.2).

##### *Insuficiencia renal*

Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre la farmacocinética del estetrol con una dosis oral única de 18,9 mg de estetrol administrada a mujeres con función renal normal, insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular absoluta [TFG] <90 a  $\geq 60$  ml/min), insuficiencia renal moderada (TFG <60 a  $\geq 30$  ml/min) e insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min).

La  $C_{max}$  y el  $AUC_{inf}$  del estetrol fueron aproximadamente 1,1 veces y 1,7 veces mayores, respectivamente, en la insuficiencia renal leve en comparación con los sujetos con función renal normal; aproximadamente 1,8 veces y 2,3 veces mayores, respectivamente, en la insuficiencia renal moderada en comparación con los sujetos con función renal normal, y aproximadamente 1,5 veces y 2,3 veces mayores, respectivamente, en la insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos con función renal normal.

El aclaramiento renal (CLr) disminuyó en un 20% en el grupo con insuficiencia renal leve, en un 40% en el grupo con insuficiencia renal moderada y en un 71% en el grupo con insuficiencia renal grave, en comparación con el grupo con función renal normal.

Los resultados del estudio indican que el aumento de la exposición plasmática al estetrol en sujetos con insuficiencia renal moderada y grave en comparación con sujetos con función renal normal podría ser de relevancia clínica (ver sección 4.2).

#### Otras poblaciones especiales

##### *Grupos étnicos*

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del estetrol entre mujeres japonesas y caucásicas tras la administración de una dosis única de 14,2 mg de estetrol.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad por dosis repetidas con estetrol han indicado los efectos estrogénicos esperados.

En particular, los estudios de toxicidad reproductiva revelaron efectos embriológicos y fetotóxicos en animales que se consideran específicos de la especie.

El estetrol no se considera genotóxico. Sin embargo, se sabe que, debido a su acción hormonal, los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores dependientes de hormonas.

Los estudios de evaluación de riesgos medioambientales han demostrado que el estetrol puede suponer un riesgo para el medio acuático y las aguas subterráneas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido*

Lactosa monohidrato

Almidón sódico glicolato (Tipe A)

Almidón de maíz

Povidona K30

Estearato de magnesio (E572)

#### *Recubrimiento del comprimido*

Hipromelosa (E464)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Talco (E553b)

Aceite de semilla de algodón hidrogenado

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/aluminio transparente que contiene 28 comprimidos recubiertos con película en un envase con un estuche de conservación.

#### Tamaños de los envases

28, 84 o 168 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

FYLREVVY 14.2 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18.9 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

## **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSIBLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AURORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA AUTORIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos recubiertos con película  
estetrol

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 14,2 mg de estetrol (en forma de estetrol monohidrato).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa monohidrato. **Para mayor información consultar el prospecto.**

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Comprimidos recubiertos con película**

28 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
168 comprimidos recubiertos con película

#### **5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FYLREVV 14,2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos recubiertos con película  
estetrol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ESTUCHE DE CONSERVACIÓN**

**ESTUCHE DE CONSERVACIÓN**

Fylrevy

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FYLREVVY 18,9 mg comprimidos recubiertos con película  
estetrol

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 18,9 mg de estetrol (en forma de estetrol monohidrato).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
168 comprimidos recubiertos con película

#### **5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

FYLREVV 18,9 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FYLREVY 18,9 mg comprimidos recubiertos con película  
estetrol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ESTUCHE DE CONSERVACIÓN**

**ESTUCHE DE CONSERVACIÓN**

Fylrevy

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para la usuaria

### FYLREVVY 14,2 mg comprimidos recubiertos con película FYLREVVY 18,9 mg comprimidos recubiertos con película estetrol

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es FYLREVVY y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FYLREVVY
3. Cómo tomar FYLREVVY
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de FYLREVVY
6. Contenido del envase e información adicional

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas.

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas con al menos 12 meses desde la última menstruación.

#### 1. Qué es FYLREVVY y para qué se utiliza

FYLREVVY es una terapia hormonal sustitutiva (THS). Contiene la hormona estrogénica natural, estetrol. FYLREVVY se utiliza en:

- Mujeres posmenopáusicas a las que se les ha extirpado el útero (se han sometido a una histerectomía) y;
- Mujeres posmenopáusicas con el útero intacto (no se han sometido a una histerectomía) y que no han tenido un período menstrual natural durante al menos 12 meses.;

#### Alivio de los síntomas que aparecen después de la menopausia

Durante la menopausia, la cantidad de estrógeno que produce el organismo de la mujer disminuye. Esto puede provocar síntomas como sensación de calor en la cara, el cuello y el pecho («sofocos»). FYLREVVY alivia estos síntomas después de la menopausia. Solo se le recetará FYLREVVY si los síntomas que padece afectan gravemente su vida cotidiana.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FYLREVVY

##### Historial médico y revisiones periódicas

El uso de THS conlleva una serie de riesgos que se deben tomar en consideración al decidir iniciar o continuar el tratamiento.

La experiencia en el tratamiento de mujeres con menopausia prematura (debido a una insuficiencia ovárica o a una intervención quirúrgica) es limitada. Si usted presenta menopausia prematura, los riesgos de utilizar una THS pueden ser distintos. Consulte con su médico.

Antes de empezar (o reiniciar) la THS, su médico le preguntará sobre su historia médica personal y familiar. Su médico puede decidir realizar una exploración física. Esto puede incluir un examen de sus mamas y/o un examen interno, si es necesario.

Una vez empezado el tratamiento con FYLREVVY, debe visitar a su médico para realizar revisiones regulares (al menos una vez al año). En estas revisiones, consulte con su médico los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con FYLREVVY.

Realice exámenes de detección de cáncer de mama regularmente, según lo recomendado por su médico.

### **No tome FYLREVVY**

Si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones. Si tiene dudas sobre alguno de los puntos que se indican a continuación, **consulte con su médico** antes de tomar FYLREVVY.

No tome FYLREVVY:

- Si es **alérgica** (hipersensible) a **estetrol**, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- Si padece o ha padecido **cáncer de mama**, o si sospecha que pudiera tenerlo;
- Si padece un **cáncer sensible a los estrógenos**, como el cáncer del revestimiento del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo;
- Si presenta **hemorragias vaginales de causa desconocida**;
- Si presenta un **engrosamiento excesivo de la pared interna del útero** que no está siendo tratada;
- Si tiene o ha tenido un **coágulo de sangre en una vena** (trombosis), p. ej. en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar);
- Si padece un **trastorno de coagulación de la sangre** (como una deficiencia de proteína C, proteína S, o antitrombina);
- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias como un **infarto de miocardio, ictus o angina de pecho**;
- Si padece o ha padecido una **enfermedad hepática** y las pruebas de función hepática no han vuelto a la normalidad;
- Si padece un problema poco común en la sangre llamado “porfiria” que se transmite de padres a hijos (hereditario).

Si cualquiera de estas situaciones aparece por primera vez mientras está tomando FYLREVVY, interrumpa el tratamiento y consulte con su médico inmediatamente.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar FYLREVVY.

Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si alguna vez ha tenido alguno de los siguientes problemas, ya que se pueden volver a presentar o empeorar durante el tratamiento con FYLREVVY. En caso de que eso sucediera, debe visitar a su médico con mayor frecuencia para someterse a revisiones:

- miomas dentro del útero;
- crecimiento de la pared del útero por fuera de este (endometriosis) o antecedentes de crecimiento excesivo de la pared del útero (hiperplasia endometrial);
- mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos (ver “Coágulos de sangre en una vena (trombosis)”);
- mayor riesgo de desarrollar un cáncer sensible a los estrógenos (por ejemplo, tener una madre, hermana o abuela, que hayan tenido cáncer de mama);
- hipertensión;
- trastornos hepáticos, como los tumores hepáticos benignos;

- diabetes;
- cálculos en la vesícula biliar;
- migraña o dolores de cabeza intensos;
- una enfermedad del sistema inmunitario que afecta a muchos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico, LES);
- epilepsia;
- asma;
- una enfermedad que afecta al tímpano y a la audición (otosclerosis);
- un nivel muy alto de grasa en la sangre (triglicéridos);
- retención de líquidos debido a problemas cardíacos o renales;
- angioedema hereditario o adquirido.

### **Deje de tomar FYLREVVY y acuda inmediatamente al médico**

Si nota alguno de los siguientes síntomas mientras toma THS:

- cualquiera de los trastornos mencionados en la sección “No tome FYLREVVY”;
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia). Pueden ser síntomas de una enfermedad hepática;
- hinchazón de la cara, lengua y/o garganta y/o dificultad para tragar o urticaria acompañados de dificultad para respirar, lo que podría indicar un angioedema;
- un aumento significativo de la tensión arterial (los síntomas pueden ser dolor de cabeza, cansancio, mareo);
- dolores de cabeza de tipo migrañoso que aparecen por primera vez;
- si se queda embarazada;
- si observa síntomas de la presencia de coágulos sanguíneos como:
  - hinchazón dolorosa y enrojecimiento de las piernas;
  - dolor repentino de pecho;
  - dificultad para respirar;

Para más información, ver “Coágulos de sangre en una vena (trombosis)”.

**Nota:** FYLREVVY no es un anticonceptivo. Si han transcurrido menos de 12 meses desde su última regla o tiene menos de 50 años, aún puede necesitar utilizar un método anticonceptivo adicional para evitar quedarse embarazada. Pida consejo a su médico.

### **THS y el cáncer**

#### **Engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer de la pared interna del útero (cáncer de endometrio)**

La toma de THS con estrógeno solo aumenta el riesgo de engrosamiento de la pared interna del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer de la pared interna del útero (cáncer de endometrio).

Tomar progestágenos además de los estrógenos durante al menos 12 días cada ciclo de 28 días ayuda a proteger contra este riesgo adicional. Por lo tanto, si conserva el útero, su médico le recetará también progestágenos. Si le han extirpado el útero (histerectomía), consulte a su médico si puede tomar este medicamento sin progestágenos.

En las mujeres con útero y que no están tomando THS, de media, 5 de cada 1.000 serán diagnosticadas de cáncer de endometrio entre los 50 y los 65 años.

En las mujeres de entre 50 y 65 años que conservan todavía el útero y que toman THS que contiene estrógeno solo, entre 10 y 60 mujeres de cada 1.000 serán diagnosticadas de cáncer de endometrio (es decir, entre 5 y 55 casos más), dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento.

FYLREVVY contiene una dosis más alta de estrógenos que otros productos de THS que solo contienen estrógenos. Se desconoce el riesgo de cáncer de endometrio cuando se utiliza junto con un progestágeno.

## **Cáncer de mama**

Los datos existentes muestran que el uso de THS combinada estrógeno-progestágeno o con solo estrógeno aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende del tiempo durante el que use la THS. El riesgo adicional se hace patente después de unos 3 años de uso. Tras suspender la THS, el riesgo adicional disminuirá con el tiempo, pero el riesgo puede persistir durante 10 años o más si ha usado THS durante más de 5 años.

### *Comparación*

En mujeres de entre 50 y 54 años que no estén tomando THS, en promedio, entre 13 y 17 de cada 1.000 serán diagnosticadas de cáncer de mama en un periodo de 5 años.

En mujeres de 50 años que inicien una THS con solo estrógeno durante 5 años, habrá entre 16 y 17 casos por cada 1.000 mujeres usuarias (es decir, entre 0 y 3 casos adicionales).

En el caso de las mujeres de 50 que inicien una THS con estrógeno-progestágeno durante 5 años, habrá 21 casos por cada 1.000 mujeres usuarias (es decir, entre 4 y 8 casos).

En mujeres de 50 a 59 años que no estén tomando THS, se diagnosticarán un promedio de 27 casos de cáncer de mama por cada 1.000 mujeres en un periodo de 10 años.

En mujeres de 50 años que inicien una THS solo con estrógeno durante más de 10 años, habrá 34 casos por cada 1.000 mujeres usuarias (es decir, 7 casos adicionales).

En mujeres de 50 años que inicien una THS con estrógenos-progestágenos durante 10 años, habrá 48 casos por cada 1.000 usuarias (es decir, 21 casos adicionales).

### **Examine sus mamas regularmente. Consulte a su médico si detecta alguno de estos cambios:**

- hoyuelos en la piel;
- cambios en el pezón;
- cualquier bulto que pueda ver o notar;

Además, se recomienda que se una a los programas de mamografías de detección cuando se le ofrezca. Para las mamografías de detección, es importante que informe al enfermero/profesional sanitario que le realice la radiografía que es usuaria de THS, ya que estos medicamentos pueden aumentar la densidad de las mamas, lo cual puede afectar al resultado de la mamografía. Cuando se aumenta la densidad de la mama, puede que la mamografía no detecte todos los bultos.

## **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es poco habitual, mucho menos habitual que el cáncer de mama. El uso de THS combinada estrógeno-progestágeno o con solo estrógeno se ha asociado con un ligero incremento del riesgo de padecer cáncer de ovario.

El riesgo de padecer cáncer de ovario varía con la edad. Por ejemplo, en mujeres de entre 50 y 54 años que no toman THS, alrededor de 2 mujeres de cada 2.000 serán diagnosticadas de cáncer de ovario en un periodo de 5 años. En mujeres que han estado tomando THS durante 5 años, se han observado alrededor de 3 casos por cada 2.000 usuarias (es decir, alrededor de 1 caso adicional).

## **Efecto de la THS sobre el corazón y la circulación**

### **Coágulos de sangre en una vena (trombosis)**

El riesgo de **coágulos de sangre en las venas** es aproximadamente de 1,3 a 3 veces más elevado entre las usuarias de THS en comparación con las no usuarias, especialmente durante el primer año de tratamiento.

Los coágulos de sangre pueden ser graves, y si llegan hasta los pulmones, pueden causar dolor en el pecho, dificultad respiratoria, desmayo o incluso la muerte.

Usted tiene más probabilidades de tener un coágulo de sangre en las venas con la edad y si alguno de los siguientes casos le afecta. Informe a su médico si cualquiera de estas situaciones le afecta:

- no puede caminar durante un tiempo prolongado a causa de una cirugía mayor, lesión o enfermedad (ver también sección 3, Si usted necesita someterse a una intervención quirúrgica);
- tiene sobrepeso grave (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>);
- tiene un problema de coagulación que necesita tratamiento a largo plazo con un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre
- alguno de sus familiares cercanos ha tenido alguna vez un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano;
- tiene lupus eritematoso sistémico (LES);
- tiene cáncer.

Para conocer los signos de un coágulo sanguíneo, consulte la sección **“Deje de tomar FYLREVV y acuda inmediatamente a su médico”**.

#### *Comparación*

En las mujeres en la cincuentena que no están tomando THS, se espera que una media de 4 a 7 de cada 1.000 tengan un coágulo de sangre en una vena en un período de 5 años.

En mujeres en la cincuentena que han estado tomando THS con estrógeno-progestágeno durante 5 años habrá de 9 a 12 casos de cada 1.000 usuarias (esto es, 5 casos adicionales).

Para las mujeres en la cincuentena que no tienen útero y que han estado tomando THS con estrógeno solo durante un periodo de 5 años, habrá de 5 a 8 casos de cada 1.000 usuarias (esto es, 1 caso adicional).

#### **Enfermedades cardíacas (infarto de miocardio)**

No hay evidencia de que la THS prevenga un ataque al corazón (infarto de miocardio).

Las mujeres mayores de 60 años usuarias de THS con estrógeno-progestágeno son ligeramente más propensas a desarrollar una enfermedad cardíaca que las que no toman ninguna THS.

El riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular no aumenta en mujeres sin útero que toman terapia con estrógeno solo.

#### **Accidente cerebrovascular**

El riesgo de padecer un ictus (accidente cerebrovascular) es aproximadamente 1,5 veces mayor en usuarias de THS frente a las no-usuarias. El número de casos adicionales de accidente cerebrovascular debido a la THS aumenta con la edad.

#### *Comparación*

En las mujeres en la cincuentena que no están tomando THS, se espera que una media de 8 de cada 1.000 tengan un accidente cerebrovascular en un periodo de 5 años. Para mujeres en la cincuentena que están tomando THS, se producirán 11 casos de cada 1.000 usuarias, en un periodo de 5 años (es decir, 3 casos adicionales).

#### **Otras afecciones**

- La THS no previene la pérdida de memoria. Algunas pruebas apuntan a la existencia de un mayor riesgo de pérdida de memoria entre las mujeres que empiezan a utilizar THS después de los 65 años. Consulte a su médico.

#### **Niños y adolescentes**

FYLREVV no está indicado para su uso en niños y adolescentes.

#### **Otros medicamentos y FYLREVV**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden interferir la eficacia de algunas THS. FYLREVV tiene un bajo potencial de interacción con otros fármacos.

La THS puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos:

- medicamentos para el virus de la hepatitis C (VHC) (p. ej., pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) pueden provocar elevaciones en los resultados sanguíneos de la función hepática (aumento de la enzima hepática ALT) en mujeres que utilizan AHC que contienen etinilestradiol. FYLREVV contiene estradiol en lugar de etinilestradiol. Se desconoce si se puede producir un aumento de la enzima hepática ALT cuando se utiliza FYLREVV con esta pauta combinada para el VHC.

### **Pruebas de laboratorio**

Si necesita hacerse análisis de sangre, informe a su médico o al personal del laboratorio de que está tomando FYLREVV, ya que este medicamento puede afectar a los resultados de algunas pruebas.

### **Toma de FYLREVV con alimentos y bebidas**

FYLREVV se puede tomar con o sin alimentos, si es necesario, con una pequeña cantidad de agua.

### **Embarazo y lactancia**

El uso de FYLREVV está indicado solo en mujeres postmenopáusicas. Si se queda embarazada mientras toma FYLREVV interrumpa el tratamiento inmediatamente y contacte con su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

FYLREVV no afecta a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

### **FYLREVV contiene lactosa y sodio**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar FYLREVV**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le prescribirá la dosis más baja posible para tratar los síntomas durante el menor tiempo posible.

En mujeres sin útero (matriz), se debe usar FYLREVV 18,9 mg.

Consulte a su médico si cree que la dosis prescrita es demasiado alta o demasiado baja.

Tome un comprimido al día, aproximadamente a la misma hora, con un poco de agua si fuera necesario. Se recomienda la administración continua.

Las mujeres con útero intacto pueden experimentar sangrado vaginal irregular o manchado (pérdida mínima de sangre que requiere como máximo un tampón) mientras toman FYLREVV, principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento. En caso de sangrado vaginal persistente o abundante, consulte a su médico.

Si aún tiene útero, FYLREVV se debe tomar en combinación con un progestágeno de forma continua, según lo prescrito por su médico.

### **Si toma más FYLREVV del que debe**

No se han reportado efectos perjudiciales graves por tomar demasiados comprimidos de FYLREVV.

Si toma varios comprimidos de FYLREVVY a la vez, puede sentir náuseas, dolor abdominal bajo, dolor en el pezón, vómitos o sangrado vaginal.

Si ha tomado demasiados comprimidos de FYLREVVY o descubre que un niño los ha tomado, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **Si olvidó tomar FYLREVVY**

Si olvidó tomar un comprimido a su hora habitual, tómelo lo antes posible. Si han pasado más de 12 horas, no tome el comprimido olvidado y tome el siguiente a la hora habitual. No tome un comprimido adicional para compensar la dosis olvidada.

Olvidar tomar un comprimido puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual o manchado en mujeres con útero.

#### **Si interrumpe el tratamiento con FYLREVVY**

Puede dejar de tomar FYLREVVY en cualquier momento. Consulte a su médico antes de dejar de tomar FYLREVVY.

#### **Si necesita una intervención quirúrgica**

Si va a someterse a una cirugía, informe al cirujano que está tomando FYLREVVY. Es posible que deba dejar de tomar FYLREVVY unas 4 a 6 semanas antes de la operación para reducir el riesgo de coágulos sanguíneos (ver sección 2, Coágulos sanguíneos en una vena). Pregunte a su médico cuándo puede volver a tomar FYLREVVY.

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las siguientes enfermedades se presentan con más frecuencia en mujeres que usan THS en comparación con las mujeres que no toman THS:

- cáncer de mama;
- crecimiento anómalo o cáncer del recubrimiento del útero (hiperplasia o cáncer endometrial);
- cáncer de ovario;
- coágulos de sangre en las venas de las piernas o de los pulmones (tromboembolismo venoso);
- enfermedad cardíaca;
- ictus (accidente cerebrovascular);
- probable pérdida de memoria si la THS se ha iniciado después de los 65 años.

No existe experiencia con THS que contenga estetrol.

Para más información sobre efectos adversos, ver sección.

Se han notificado los siguientes efectos adversos durante el uso de FYLREVVY:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sangrado vaginal;
- engrosamiento del recubrimiento del útero (engrosamiento endometrial);

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección vaginal por hongos (candidiasis);
- mareo;
- proliferación no cancerosa del útero (mioma uterino);
- dolor en la parte baja del abdomen (abdominal),
- dolor abdominal;
- hinchazón abdominal;

- malestar (náuseas);
- estreñimiento;
- dolor en brazos y piernas (dolor en las extremidades);
- crecimiento anómalo del recubrimiento del útero (endometrio proliferativo desordenado);
- dolor mamario;
- sensibilidad mamaria;
- dolor en los pezones;
- contracciones uterinas;
- secreción vaginal;
- picor en la vulva o la vagina (prurito vulvovaginal);
- cansancio extremo (astenia);
- aumento de peso.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- • coágulos sanguíneos perjudiciales en una vena, por ejemplo:
  - en una pierna o en el pie (trombosis venosa profunda)
  - en un pulmón (embolismo pulmonar)
- erupción cutánea con picor (urticaria);
- engrosamiento excesivo del recubrimiento del útero (hiperplasia endometrial);
- pólipos (pequeñas proliferaciones) en el útero;
- el revestimiento del útero (endometrio) que crece hacia la capa muscular del útero (adenomiosis);
- bultos en las mamas;
- hinchazón en las mamas;
- acumulación de líquido dentro de los ovarios (quiste ovárico);
- hinchazón en brazos o piernas (hinchazón periférica).

Los siguientes efectos adversos se han notificado en relación con otros THS:

- enfermedad de la vesícula biliar;
- alteraciones de la piel:
  - decoloración de la piel especialmente en la cara o el cuello, conocida como “manchas del embarazo” (cloasma);
  - nódulos rojizos dolorosos en la piel (eritema nudoso);
  - erupción cutánea con rojeces en forma de diana o llagas (eritema multiforme).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V\\*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de FYLREVY**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de FYLREVY

- El principio activo es estetrol.

#### *FYLREVY 14,2 mg comprimidos recubiertos con película*

Cada comprimido recubierto con película contiene 14,2 mg estetrol (en forma de estetrol monohidrato).

#### *FYLREVY 18,9 mg comprimidos recubiertos con película*

Cada comprimido recubierto con película contiene 18,9 mg estetrol (en forma de estetrol monohidrato).

- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, almidón sódico glicolato (ver sección 2, 'FYLREVY contiene lactosa y sodio'), almidón de maíz, povidona K30, estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), talco (E553b), aceite de semilla de algodón hidrogenado, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

### Aspecto de FYLREVY y contenido del envase

#### *FYLREVY 14,2 mg comprimidos recubiertos con película*

El comprimido recubierto con película es de color naranja, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un grabado en relieve en forma de gota en una cara.

#### *FYLREVY 18,9 mg comprimidos recubiertos con película*

El comprimido recubierto con película es de color amarillo, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo y con un grabado en relieve en forma de gota en una cara.

Blíster de PVC/aluminio transparente que contiene 28 comprimidos recubiertos con película en un envase con un estuche de conservación.

Tamaños de los envases: 28, 84 o 168 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>