

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14,2 mg estetrooli (*estetrolum*) (estetrolmonohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 42,9 mg laktoosmonohüdraati.

FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 18,9 mg estetrooli (*estetrolum*) (estetrolmonohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,9 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett on oranž, diameetriga 6 mm, ümar ja kaksikkumer, mille ühel küljel on piisakujuline pimetrükk.

FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett on kollane, diameetriga 6 mm, ümar ja kaksikkumer, mille ühel küljel on piisakujuline pimetrükk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellele on tehtud hüsterektoomia.

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) intaktse emakaga postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

FYLREVVY sisaldab ainult östrogeeni.

Annustamine

Üks tablett manustada suukaudselt üks kord ööpäevas ligikaudu samal kellaajal, koos toiduga või ilma, vajaduse korral vähesel koguse veega. Soovitatav on pidev manustamine.

Postmenopausaalsete sümptomite ravi alustamisel ja jätkamisel tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Emakaga naised

Ravi tuleb alustada FVLREVVY 14,2 mg annusega. Kui sümptomite leevenemine on ebapiisav, võib annust suurendada kuni FVLREVVY 18,9 mg.

Östrogeenravile lisamiseks heaks kiidetud progestageeni tuleb lisada pidevalt.

Hüsterektoomia läbinud naised

Annus on FVLREVVY 18,9 mg.

Kui endometrioosi ei ole varem diagnoositud, ei ole soovitatav lisada progestageeni hüsterektoomia läbinud naistele.

Ravi alustamine või muutmine

Naised, kes ei kasuta hormoonasendusravi (HAR) või kes lähevad üle ainult östrogeeni sisaldavalt HAR-ilt või pidevalt kombineeritud HAR-ilt, võivad ravi alustada endale sobival päeval. Tsükliliselt või järjestikuselt manustatavalt HAR-ilt üle minevatel naistel tuleb uut ravi alustada eelmise raviskeemi lõpetamisele järgneval päeval.

Võtmata jäänud tabletid

Unustatud tablett tuleb võtta niipea kui võimalik. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb ravi jätkata järgmise tabletiga ning unustatud tabletti ei tohi võtta.

Tablettide vahelejätmine võib suurendada läbimurde veritsuse või määrimise tõenäosust naistel, kelle on emakas alles.

Maksakahjustus

Estetrool on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistel, kuni maksafunktsiooni väärtused ei ole normaliseerunud (vt lõik 4.3).

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Estetrooli ei ole soovitatav mõõduka või raske neerukahjustusega naistele.

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad

Estetrooli ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud naistel, kes alustavad ravi üle 65-aastaselt. Sellele patsiendirühmale ei saa annustamissoovitusi anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Teadaolev, varasem või kahtlustatav rinnanäärmevähk.

- Teadaolevad, varasemad või arvatavad östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvajakad (nt endomeetriumi vähk).
- Diagnoosimata genitaalne verejooks.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Aktiivne või varasem venoosne trombemboolia (nt süvaveenide tromboos, kopsuemboolia).
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt proteiin C, proteiin S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Aktiivne või varasem arteriaalne trombembooliline haigus (nt stenokardia, müokardiinfarkt).
- Raske maksahaigus või varasem raske maksahaigus, kuni maksafunktsiooni analüüside tulemused ei ole normaliseerunud.
- Porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Keskstes III faasi uuringus hüsterektoomiata naistel, kellel oli viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud ja keda raviti pidevalt 18,9 mg estetrootli ja 100 mg progesterooni (P4) kombinatsiooniga, oli vaginaalveritsuse esinemissagedus 66,8% ja proliferatiivse endomeetriumi esinemissagedus 5,4% (vt ka lõik 4.8). Kasutada võib suuremaid P4 annuseid või mõnda teist östrogeenravi täiendamiseks heaks kiidetud progestageeni, kuid ohutus- ja talutavusandmed estetrootliga koosmanustamise kohta puuduvad.

Postmenopausaalsete sümptomite korral tohib estetrootliga ravi alustada üksnes elukvaliteeti halvendavate sümptomite leevendamiseks. Igal juhul tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt hinnata riske ja ravist saadavat kasu ning ravi tohib jätkata vaid seni, kuni kasu on suurem kui riskid.

Enneaegse menopausi korral kasutatava HAR riskide kohta on vähe tõendusmaterjali. Kuna nooremate naiste absoluutne risk on madal, võib kasu-riski vahekord neile osutada soodsamaks võrreldes vanemate naistega.

Arstlik läbivaatus/jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või selle uuesti määramist tuleb võtta põhjalik patsiendi- ja pereanamnees. Arstlikul läbivaatusel (sh vaagnapiirkond ja rinnanäärmed) tuleb juhinduda anamneesist ning vastunäidustustest ja ettevaatusabinõudest kasutamisel. Ravi ajal on soovitatav regulaarne meditsiiniline kontroll, mille sagedus ja sisu on kohandatud konkreetsele naisele. Naistele tuleb selgitada, millistest muutustest oma rindades peavad nad teavitama arsti või õde (vt allpool toodud lõik „Rinnanäärmevähk”). Uuringud, sealhulgas asjakohased uurimismeetodid (nt mammograafia), tuleb läbi viia kooskõlas kehtivate sõeluuringute nõuetega ja uuringud peavad vastama konkreetse patsiendi kliinilistele vajadustele.

Jälgimist vajavad haigusseisundid

Patsient vajab hoolikat jälgimist, kui tal esineb, on kunagi esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud mõni alljärgnevatest haigusseisunditest. Arvesse tuleb võtta seda, et eeskätt alljärgnevad haigusseisundid võivad estetrootliga ravi ajal korduda või ägeneda:

- leiomüoom (emaka fibroidid) või endometrioos;
- trombembooliate riskifaktorid (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvajakate riskitegurid, nt rinnanäärmevähi esinemine esimese astme sugulasel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksaadenoom);
- melliitdiabeet vaskulaarsete tüsistustega või ilma;
- sapikivitõbi;
- migreen või (tugev) peavalu;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- varasem endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool);
- epilepsia;

- astma;
- otoskleroos.

Ravi viivitamatu lõpetamise põhjused

Ravi tuleb katkestada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmistel juhtudel:

- ikterus või maksafunktsiooni halvenemine;
- märkimisväärne vererõhu tõus;
- migreenitaolise peavalu esmakordne teke;
- rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel suureneb endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi tekkerisk, kui pikemate ajaperioodide vältel manustatakse ainult östrogeene. Ainult östrogeeni võtnud patsientidel on teatatud endomeetriumi vähi suurenenud riskist, mis on 2...12 korda kõrgem kui patsientidel, kes ei kasuta östrogeeni, ning riski suurenemine sõltub ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib risk püsida vähemalt 10 aastat.

Progestageeni lisamine pidevasse kombineeritud östrogeen-progestageeni ravisse hüsterektoomiata naistel ennetab ainult östrogeeni sisaldava hormoonasendusraviga seotud liigset riski.

Ravi esimestel kuudel võib esineda läbilöögiveritsusi ja määrimist. Kui läbilöögiveritsus või määrimine tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi lõpetamist, tuleb endomeetriumi pahaloomulise kasvaja välistamiseks selle põhjust uurida ja vajalik võib olla endomeetriumi biopsia.

Ainult östrogeeni kasutamine võib viia premaliigsete või maliigsete muutusteni endometriooosi residuaalsetes kolletes. Seetõttu tuleb kaaluda progestageeni lisamist östrogeenasendusravile, kui naisel on endometriooosi tõttu eemaldatud emakas ning on teada, et tal on residuaalseid endometriooosi koldeid.

Rinnanäärmevähk

Üldised tõendid näitavad, et östrogeen-progestageeni kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldavat HAR-i saavatel naistel suureneb rinnavähi tekkerisk, mis sõltub HAR-i kestusest.

Östrogeeni monoterapia

Naiste tervise algatuse (*Women's Health Initiative*, WHI) uuringus ei leitud rinnanäärmevähi riski suurenemist hüsterektoomia läbinud naistel, kes kasutasid ainult östrogeeni sisaldavat HAR-i. Enamasti on jälgimisuuringutes teatatud rinnanäärmevähi diagnoosi saamise riski mõningasest suurenemisest, mis on oluliselt madalam kui östrogeen-progestageeni kombinatsioonide kasutajatel täheldatud risk (vt lõik 4.8).

Mahuka metaanalüüsi tulemused tõendasid, et pärast ravi lõpetamist väheneb lisarisk aja jooksul ja riski kadumise aeg oleneb eelnenud HAR-i kasutamise kestusest. Kui HAR-i kasutati kauem kui 5 aastat, võib risk püsida 10 aastat või kauem.

HAR, eriti östrogeen-progestageeni kombineeritud ravi, suurendab mammograafilise kujundi tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat HAR-i; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI uuring, viitavad sellele, et kombineeritud HAR-i kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

HAR on seotud venoosse trombemboolia (VTE), st süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia riski 1,3...3-kordse suurenemisega. Sellised juhud tekivad suurema tõenäosusega HAR-i esimesel aastal kui hiljem (vt lõik 4.8).

VTE risk on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ning HAR võib nimetatud riski veelgi suurendada. HAR on nendele patsientidele seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

VTE üldtunnustatud riskitegurite hulka kuuluvad östrogeenide kasutamine, kõrgem vanus, suur kirurgiline operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine (KMI > 30 kg/m²), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähktõbi. Puudub üksmeel veenilaiendite võimaliku rolli kohta VTE tekkes.

Näiteks kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui operatsiooni järgselt on tõenäoline pikemaajalisem immobilisatsioon, on soovitatav ajutiselt katkestada HAR 4...6 nädalat enne plaanilist operatsiooni. Ravi võib taasalustada siis, kui patsiendi liikuvus on täielikult taastunud.

Kui naise isiklikus anamneesis VTE puudub, kuid esimese astme sugulasel on noores eas olnud tromboos, võib pärast hoolikat nõustamist ravi välistavate tegurite suhtes pakkuda skriininguuringuid (skriiningu abil on võimalik tuvastada vaid osa trombofiilsetest häiretest). Kui leitakse trombofiilne häire, mis võib olla seotud tromboosiga pereliikmel või kui see defekt on raske (nt antitrombiini, S-valgu või C-valgu puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavate naiste puhul tuleb HAR-i kasu-riski suhet hoolikalt kaaluda.

Kui VTE tekib pärast HAR-i alustamist, tuleb ravi lõpetada. Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga, kui nad avastavad võimaliku trombemboolilise sümptomi (nt valulik ja turses jalg, järsku tekkinud valu rindkeres, düspnoe).

Koronaararteri haigus (KAH)

Randomiseeritud kontrolliga uuringud ei ole kinnitanud östrogeen-progestageeni või ainult östrogeeni sisaldava HAR-i kasutamise kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb või ei esine KAH.

Östrogeeni monoteeraapia

Randomiseeritud kontrollitud andmete põhjal ei esinenud ainult östrogeenravi saavatel hüsterektoomia läbinud naistel suurenenud KAH-i riski.

Isheemiline insult

Kombineeritud östrogeen-progestageeni ja ainult östrogeeni sisaldav ravi on seotud isheemilise insuldi riski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu koos vanusega ega menopausist möödunud ajaga. Kuna aga insuldi tekkerisk on tugevasti vanusest sõltuv, suureneb ka üldine insuldirisk HAR-i kasutavate naiste seas koos vanusega (vt lõik 4.8).

Teised seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust ning seetõttu tuleb südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeen- või hormoonasendusravi ajal hoolikalt jälgida, sest harvadel juhtudel on östrogeenravi saanud sarnaste seisunditega patsientidel teatatud plasma triglütseriidisisalduse olulisest suurenemisest, mille tagajärjel tekkis pankreatiit.

Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (*thyroid binding globulin*, TBG) sisaldust, mis viib tsirkuleerivate kilpnäärmehormoonide (mõõdetud proteiinidega seotud joodina), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmuunanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmuunanalüüsil) sisalduse tõusuni. T3 resiini neeldumine väheneb, peegeldades suurenenud TBG sisaldust. Vaba T4 ja T3 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suurened ka teiste siduvate proteiinide, nt kortikoide siduva globuliini (*corticoid binding globulin*, CBG), suguhormoone siduva globuliini (*sex-hormone-binding globulin*, SHBG) sisaldus, mis põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide taseme tõusu vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Võimalik on ka teiste plasma proteiinide (angiotensinogeen/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) sisalduse suurenemine.

HAR-i kasutamine ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse riski suurenemise kohta naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeene sisaldavat HAR-i kasutamist pärast 65-aastaseks saamist.

ALAT aktiivsuse tõus

Kliinilistes uuringutes, milles C-hepatiidi viirusinfektsiooniga (*hepatitis C virus*, HCV) patsiente raviti kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, esines enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri (*upper limit of normal*, ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d). Lisaks täheldati ALAT aktiivsuse tõusu ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravi saanud naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt KHK-d. Naistel, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid muid östrogeene peale etüüülöstradioli, nt östradiol, oli ALAT aktiivsuse suurenemine sarnane naistega, kes ei saanud mingit östrogeeni. Siiski, kuna neid teisi östrogeene kasutavate naiste arv on piiratud, on vajalik ettevaatus koosmanustamisel kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma ning samuti glekapreviiri/pibrentasviiri sisaldava raviskeemiga. Vt lõik 4.5.

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju estetoolile

Estetrooli glükuroniseeritakse peamiselt UDP-glükuronüültransferaasi (UGT) ensüümi 2B7 poolt. Estetrooli ja tugeva UGT inhibiitori valproehappe mõnikord ei ole täheldatud kliiniliselt asjakohast koostoimet.

Tsütokroom P450 (CYP450) ensüümid ei mängi estetrooli metabolismis olulist rolli. Seetõttu on estetrooli koostoime ebatõenäoline ainetega, mis teadaolevalt indutseerivad või inhibeerivad CYP450 ensüüme.

Estetrooli mõju teistele ravimitele

In vitro inhibeerimisuuringute põhjal on ebatõenäoline, et estetrool mõjutab teiste toimeainete metabolismi.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes HCV kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri koos ribaviriiniga või ilma, esines enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri (ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK).

Lisaks täheldati ALAT-i sisalduse tõusu ka glekapreviiri/pibrentasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri kasutamisel naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, näiteks KHK-sid.

Naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt östradioli ja östradiolvaleraati, ning ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri koos ribaviriiniga või ilma, oli ALAT aktiivsuse tõusu esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogene ei kasutanud. Kuna selliseid teisi östrogene kasutavaid naisi oli piiratud hulgal, on vajalik ettevaatus manustamisel koos kombineeritud raviskeemidega, mis sisaldavad ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri koos ribaviriiniga või ilma, ning glekapreviiri/pibrentasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

FYLREVVY ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui ravi ajal toimub rasestumine, tuleb ravi viivitamatult lõpetada.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimeaine hormonaalsest toimest tulenevaid kahjulikke toimeid.

Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused, mis on seotud loote tahtmatu kokkupuutega östrogeenidega, ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet.

Imetamine

FYLREVVY ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

FYLREVVY ei ole fertiilsuse korral näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

FYLREVVY ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed hüsterektoomiata postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud ja kes olid saanud estetrooli koos progesterooniga, olid endomeetriumi paksenemine (> 4 mm, 71,3%), vaginaalne verejooks (66,8%) ja proliferatiivne endomeetrium (5,4%). Teised kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati emakaga või ilma emakata naistel, olid rindade hellus (8,7%) ja rindade valu (5,6%). Lisaks emakaga seotud kõrvaltoimetele ei olnud emakaga ja ilma emakata naistel ohutusprofiilis muid erinevusi.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Estetrooli ohutust hinnati ühes II faasi ja kahes III faasi kliinilises uuringus (uuring 1 ja uuring 2), milles osales 2606 postmenopausis naist (1290 raviti ainult 14,2 mg või 18,9 mg estetrooliga, 463 raviti platseeboga ja 853 naist, kellel oli viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud, raviti pidevalt 18,9 mg estetrooliga kombineerituna 100 mg P4-ga).

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1 ning loetletud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1: Ravimi kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vulvovaginaalne kandidiaas	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Emakamüoom	
Närvisüsteemi häired		Pearinglus	
Vaskulaarsed häired			Venoosne tromboos
Seedetrakti häired		Alakõhuvalu ^a , kõhuvalu, kõhupuhitus, iiveldus, kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Nõgestõbi
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Valu jäsemetes	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Vaginaalne verejooks ^b , endomeetriumi paksenemine	Häirunud proliferatiivne endomeetrium, rindade tundlikkus, rindade hellus, nibuvalu, emakaspasm, tupeeritis, vulvovaginaalne sügelus	Endomeetriumi hüperplaasia, endomeetriumi polüüp ^c , adenomüoos, mass rinnanäärmes ^d , rinnanäärme turse ^e , munasarjatsüst,
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia	Perifeerne turse
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	

^a Hõlmab vaagnapiirkonna valu

^b Hõlmab emakaverejooksu ja läbilöögiveritsust

^c Hõlmab emakakaela polüüpi ja emakapolüüpi

^d Hõlmab füiloidkasvajad, rinnanäärme tsüsti, rinnanäärme skaneerimise kõrvalekaldeid

^e Hõlmab rindade suurenemist, rindade paisumist

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Rinnavähi risk

- Naistel, kes kasutavad östrogeeni-progestageeni kombinatsioonravi kauem kui 5 aastat, on teatatud kuni 2-kordselt suurenenud rinnavähi riskist.
- Ainult östrogeeniga ravi saajatel on lisarisk väiksem kui östrogeeni-progestageeni kombinatsioonide kasutajatel
- Riskitase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).
- Allpool on toodud absoluutse riski hinnangud, mis põhinevad suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI, *Women's Health Initiative*) ja suurima prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsi tulemustel.

Prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute mahukaim metanalüüs

Hinnanguline rinnavähi lisarisk pärast 5-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

Vanus HAR alguses (aastates)	Esinemus 1000 HAR mittesaanud uuritava kohta 5-aastasel perioodil (50...54 a)*	Riskisuhe	Lisajuhud 1000 HAR-i saanud uuritava kohta pärast 5 aastat
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50	13,3	1,2	2,7
Östrogeeni-progestageeni kombinatsioon			
50	13,3	1,6	8,0

* Tavapärane esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²).

Märkus: Et rinnavähi tavapärane esinemissagedus erineb ELs riigiti, muutub proportsionaalselt ka rinnavähi lisajuhude arv.

Hinnanguline rinnavähi lisarisk pärast 10-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

Vanus HAR alguses (aastates)	Esinemus 1000 HAR mittesaanud uuritava kohta 10-aastasel perioodil (50...59 a)*	Riskisuhe	Lisajuhud 1000 HAR-i saanud uuritava kohta pärast 10 aastat
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50	26,6	1,3	7,1
Östrogeeni-progestageeni kombinatsioon			
50	26,6	1,8	20,8

* Tavapärane esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²).

Märkus: Et rinnavähi tavapärane esinemissagedus erineb ELs riigiti, muutub proportsionaalselt ka rinnavähi lisajuhude arv.

US WHI uuringud - täiendav rinnavähi risk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 platseeborühmas 5-aastase perioodi jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5-aastase perioodi jooksul (95% CI)
CEE östrogeeni monoterapia			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
CEE+MPA östrogeeni-progestageeni kombinatsioon‡			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)

* WHI uuring ilma emakata naistel, kellel ei esinenud rinnavähi esinemuse suurenemist.

‡ Kui uuringus piirduti naistega, kes ei olnud enne uuringut HAR kasutanud, siis esimese viie raviaasta jooksul riski suurenemist ei täheldatud; pärast 5 aasta möödumist oli risk suurem kui mittekasutajatel.

Endomeetriumi vähi risk

- Postmenopausis, intaktse emakaga naised

Intaktse emakaga naistel, kes HAR ei kasuta, on endomeetriumi vähi risk ca 5 juhtu 1000 naise kohta.

Intaktse emakaga naistel ei ole ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamine soovitatav, sest see suurendab endomeetriumi vähi riski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt östrogeeni monoterapia kestusest ja östrogeeni annusest, kõigub endomeetriumi vähi riski suurenemine epidemioloogilistes uuringutes alates 5...55 lisajuhuni iga 1000 naise kohta (vanuses 50...65 aastat).

Lisades östrogeenravile progestageeni vähemalt 12 päeval tsükli jooksul, on võimalik suurenenud riski maandada. Miljoni naise uuringus (*Million Women Study*) kombineeritud (järjestikuse või pideva) HAR saajatel endomeetriumi risk ei suurenenud (RR 1,0 [0,8...1,2]).

Munasarjavähi risk

Ainult östrogeeni või östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldava HARi kasutamist on seostatud veidi suurema riskiga saada munasarjavähi diagnoos (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see ligikaudu üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk ligikaudu kahel naisel 2000-st.

Venoosse trombemboolia risk

HAR on seostatud venoosse trombemboolia (VTE) riski 1,3...3-kordse suurenemisega, nt süvaveenide tromboos ja kopsuarteri trombemboolia. HAR esimesel aastal on selliste kõrvaltoimete esinemine tõenäolisem (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused olid järgmised:

WHI uuringud - täiendav VTE risk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 naise kohta platseeborühmas 5-aastase perioodi jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta
Suukaudne östrogeeni monoterapia*			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudne östrogeeni-progestageeni kombinatsioon			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

* Uuring emakata naistel

Südame isheemiatõve risk

- Üle 60-aastastel östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni HAR kasutajatel on südame isheemiatõve risk veidi suurenenud (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

- Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeeni-progestageeni ravi on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi risk HAR ajal ei suurene.

- See suhteline risk ei sõltu vanusest ega ravi kestusest, kuid kuna ravieelne risk on tugevalt vanusest sõltuv, siis suureneb ka HAR kasutataval naistel üldine insuldi risk koos vanusega (vt lõik 4.4).

WHI kombineeritud uuringud - täiendav isheemilise insuldi risk* pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastates)	Esinemus 1000 naise kohta platseeborühmas 5-aastase perioodi jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Uued haigusjuhud 1000 HAR kasutaja kohta
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

* Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei diferentseeritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Östrogeeni sisaldavate ravimite üleannustamise sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, rindade tundlikkus, pearinglus, kõhuvalu, unisus/väsimus ja võib esineda läbilöögiveritus. Estetrooliga läbi viidud uuringute põhjal 94,4 mg üksikannuse ja 37,8 mg mitme annusega võivad esineda ka nibude hellus ja vaagnapiirkonna valu. Spetsiifiline antidoot puudub ning ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid, ATC-kood: G03CA10

Toimemehhanism

Toimeaine, sünteetiline estetrool, on keemiliselt ja bioloogiliselt identne endogeense estetrooliga, mida toodetakse raseduse ajal inimloote maksas.

Estetrool asendab menopausis naistel östrogeeni tootmise langust ning leevendab menopausi sümptomeid, sealhulgas vasomotoorseid sümptomeid (VMS).

Teave kliinilisest uuringust

Kahes mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (uuring 1 ja uuring 2) hinnati 14,2 mg ja 18,9 mg estetrooli annuste kliinilist efektiivsust ja ohutust. Mõlemad uuringud koosnesid kahest osast: 1. osa (randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga) keskendus peamiselt efektiivsusele ning 2. osa (avatud, ühe rühmaga) ohutusele.

Östrogeenipuudusest tingitud sümptomite leevendamine

Estetrooli efektiivsust VMS-i leevendamisel hinnati mõõdukate kuni raskete VMS-idega postmenopausis naistel uuringute 1 ja 2 esimeses osas. Kokku randomiseeriti 628 emakata naist (neist 419 said estetrooli annuses 14,2 mg või 18,9 mg ja 209 said platseebot) ning 591 naist, kellel emakas oli alles (neist 392 said estetrooli annuses 14,2 mg või 18,9 mg ja 199 said platseebot).

Mõlema uuringu neli esmast efektiivsuse tulemusnäitajat olid mõõduka kuni raske VMS-i iganädalase sageduse ja keskmise raskusastme muutus ravieelsest 4. ja 12. nädalal.

Menopausi sümptomite leevenemine saavutati ravi esimestel nädalatel ja püsis kogu raviperioodi vältel.

Mõlemas keskses kliinilises uuringus, mis hõlmas intaktse emakaga naisi, kellel oli viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud, ja hüsterektoomi läbinud naisi, näitasid 14,2 mg ja 18,9 mg estetrooli üks kord ööpäevas suukaudselt manustatud annused statistiliselt olulist mõõduka kuni raske VMS-i esinemissageduse vähenemist nädalas 4 nädala jooksul võrreldes platseeboga. Statistiliselt oluline vähenemine püsis 12. ravinädalal.

Üks kord ööpäevas suukaudselt manustatud 18,9 mg estetrooli annus näitas mõõduka kuni raske VMS-i raskusastme statistiliselt olulist vähenemist 4. ja 12. nädalal võrreldes platseeboga. Statistiliselt olulist VMS-i raskusastme vähenemist täheldati ka 14,2 mg estetrooli puhul mõlemal ajahetkel 1. uuringus, kuid mitte 2. uuringus.

Mõõduka kuni raske VMS-i iganädalase sageduse ja keskmise raskusastme muutuse tulemused (*post-hoc* analüüs) 1. uuringu 1. osast ja 2. uuringu 1. osast on esitatud 14,2 mg estetrooli kohta tabelis 2 ja 18,9 mg estetrooli kohta tabelis 3.

Tabel 2: 14,2 mg estetrooli mõju mõõduka kuni raske VMS-i nädalasele esinemissagedusele ja keskmisele raskusastmele 4. ja 12. nädalal – intaktse emakaga naised, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud ja hüsterektoomia läbinud naised (uuring 1, 1. osa ja uuring 2, 1. osa)

Parameeter	Uuring 1; 1. osa		Uuring 2; 1. osa	
	Estetroof 14,2 mg	Platseebo	Estetroof 14,2 mg	Platseebo
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
VMS-i sagedus				
Lähtetase				
Keskmine (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Muutus lähtetasemest 4. nädalaks				
LS-keskmine (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% CI	(-20,64; -1,65)	-	(-18,36; -1,05)	-
p-väärtus vs. platseebo	0,0181	-	0,0249	-
Muutus lähtetasemest 12. nädalaks				
LS-keskmine (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% CI	(-27,41; -7,64)	-	(-22,26; -4,8)	-
p-väärtus vs. platseebo	0,0002	-	0,0020	-
VMS-i raskusaste				
Lähtetase				
Keskmine (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Muutus lähtetasemest 4. nädalaks				
LS-keskmine (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% CI	(-0,51; -0,06)	-	(-0,28; 0,12)	-
p-väärtus vs. platseebo	0,0096	-	0,5901	-
Muutus lähtetasemest 12. nädalaks				
LS-keskmine (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% CI	(-0,78; -0,30)	-	(-0,25; 0,17)	-
p-väärtus vs. platseebo	< 0,0001	-	0,8533	-

CI (*confidence intervall*): usaldusvahemik; LS (*least square*) keskmine: vähimruutude meetodil arvatud keskmine muutus ravieelsest, mis on hinnatud MMRM-mudeli abil; MMRM (*Mixed-effects Model for Repeated Measures*): korduvate mõõtmiste segatüüpi mudel; SD (*standard deviation*): standardhälve; SE (*standard error*): standardviga

Tabel 3: 18,9 mg estetroofi mõju mõõduka kuni raske VMS-i nädalasele esinemissagedusele ja keskmisele raskusastmele 4. ja 12. nädalal – intaktse emakaga naised, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud, ja hüsterektomia läbinud naised (uuring 1, 1. osa ja uuring 2, 1. osa)

Parameeter	Uuring 1; 1. osa		Uuring 2; 1. osa	
	Estetroof 18,9 mg	Platseebo	Estetroof 18,9 mg	Platseebo
	N = 197	N = 200	N = 186	N = 185
VMS-i sagedus				
Lähtetase				
Keskmine (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Muutus lähtetasemest 4. nädalaks				
LS-keskmine (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-

95% CI	(-25,60; -6,96)	-	(-19,04; -1,85)	-
p-väärtus vs. platseebo	0,0002	-	0,0138	-
Muutus lähtetasemest 12. nädalaks				
LS-keskmise (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% CI	(-32,39; -12,92)	-	(-24,51; -6,67)	-
p-väärtus vs. platseebo	< 0,0001	-	0,0002	-
VMS-i raskusaste				
Lähtetase				
Keskmine (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Muutus lähtetasemest 4. nädalaks				
LS-keskmise (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% CI	(-0,55; -0,10)	-	(-0,46; -0,06)	-
p-väärtus vs. platseebo	0,0022	-	0,0075	-
Muutus lähtetasemest 12. nädalaks				
LS-keskmise (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-keskmise vs. platseebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% CI	(-0,89; -0,42)	-	(-0,64; -0,22)	-
p-väärtus vs. platseebo	< 0,0001	-	< 0,0001	-

CI (*confidence interval*): usaldusvahemik; LS (*least square*) keskmine: vähimruutude meetodil arvatud keskmine muutus ravielset, mis on hinnatud MMRM-mudeli abil; MMRM (*Mixed-effects Model for Repeated Measures*): korduvate mõõtmiste segatüüpi mudel; SD (*standard deviation*): standardhälve; SE (*standard error*): standardviga

Endomeetriumi ohutus

Üheaastases avatud uuringus (uuring 1, 2. osa) hinnati endomeetriumi ohutust 18,9 mg estetrooli annusega, mida manustati pidevalt koos 100 mg P4-ga, 346 intaktse emakaga postmenopausis naisel, kellest 325-l tehti 1 aasta pärast hinnatav endomeetriumi biopsia. Naiste alarühmas, kellel oli viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud, hinnati endomeetriumi ohutust 316 naisel, kellest 298-l tehti 1 aasta pärast hinnatav endomeetriumi biopsia.

Kliinilises uuringus selgus 12 kuu möödudes või uuringu varajasel lõpetamisel võetud endomeetriumi biopsiate hindamistest üks atüüpia endomeetriumi hüperplaasia juhtum, atüüpia endomeetriumi hüperplaasia juhtumeid ja endomeetriumi vähki ei leitud (N = 1/325, 0,3%; kahepoolne 95% usaldusintervall: 0,0...1,7%). Vähemalt 12 kuud viimasest menstruatsioonist ja intaktse emakaga naiste alarühma (n = 298) *post-hoc* analüüsis oli punkthinnang 0,3% (2-poolne 95% CI: 0,0...1,9%).

Veritsusmuustrid

1. uuringu 2. osas said 853 intaktse emakaga naist, kellel oli viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud, estetrooli 18,9 mg koos P4-ga 100 mg pidevalt kuni 53 nädala jooksul. 10...12 ravikuul täheldati 37,8%-l naistest veritsuse või määrimise puudumist. Veritsemine ja/või määrimine ilmnis 77,2%-l naistest ravi esimese kolme kuu jooksul ja 62,2%-l ravi 10...12 kuul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Estetrool imendub pärast manustamist kiirelt. Pärast ühekordset 14,2 mg ja 18,9 mg estetrooli tableti manustamist saavutatakse keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon vastavalt 17,9 ng/ml ja 17,3...20,75 ng/ml 0,47...0,63 tunniga. Estetrooli ekspositsiooni ulatus on sarnane olenemata toidu tarbimisest. Estetrooli maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon (C_{max}) väheneb pärast söömist

ligikaudu 50%. Estetrooli maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse tühja kõhuga kiiremini kui täis kõhuga (maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise mediaanne aeg (T_{max}) on tühja kõhuga 0,5 tundi võrreldes 1 tunniga täis kõhuga).

Massibilansi uuringu tulemuste põhjal hinnati estetrooli biosaadavuseks vähemalt 69%.

Pärast 14,2 mg estetrooli korduvat manustamist üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul on mediaanne $T_{max,ss}$ ligikaudu 0,5 tundi. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 6...8 päeva pärast. Tasakaalukontsentratsiooni korral on C_{max} , keskmine kontsentratsioon ja minimaalne kontsentratsioon (minimaalne tase) vastavalt 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml ja 1,42 ng/ml.

Pärast estetrooli korduvat 18,9 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas 8 päeva jooksul on mediaanne $T_{max,ss}$ ligikaudu 0,5 tundi. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 6...8 päeva pärast. Tasakaalukontsentratsiooni korral on C_{max} , keskmine kontsentratsioon ja minimaalne kontsentratsioon (minimaalne tase) vastavalt 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml ja 1,59 ng/ml.

Jaotumine

Estetrooli farmakokineetikat iseloomustab kiire jaotumisfaas; see jaotub organismis ja tõenäoliselt reabsorbeerub enterohepaatilise ringe kaudu esimese 18 tunni jooksul pärast suukaudset manustamist. Pärast 14,2 mg ühekordse suukaudse annuse manustamist oli jaotusruumala suur, mis viitab estetrooli laialdasele jaotumisele kudedes.

Estetrool ei seonu SHBG-ga. Estetroolil on mõõdukas seondumine inimese plasmaproteiinidega (45,5...50,4%). Estetrool jaotub võrdselt punaliblede ja plasma vahel.

In vitro uuringud näitasid, et estetrool on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) transporterite substraat. Siiski on ebatõenäoline, et koosmanustamine ravimitega, mis mõjutavad P-gp või BCRP aktiivsust, põhjustaks kliiniliselt olulist koostoimet estetrooliga.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist läbib estetrool ulatusliku II faasi metabolismi, moodustades glükuroniid- ja sulfaatkonjugaate. Kaks peamist metaboliiti – estetrool-3-glükuroniid ja estetrool-16-glükuroniid – omavad ebaolulist östrogeenset aktiivsust. UGT2B7 on domineeriv UGT isovorm, mis osaleb estetrooli biotransformatsioonis otseseks glükuroniidiks. Estetrool läbib sulfatsiooni peamiselt spetsiifilise östrogeeni sulfotransferaasi (SULT1E1) vahendusel.

Eritumine

Estetrooli terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli nii pärast ühekordset manustamist kui ka tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 24 tundi.

Pärast 15 mg [^{14}C]-estetrooli ühekordse suukaudse lahuse manustamist tuvastati kogu radioaktiivsusest ligikaudu 69% uriinis ja 21,9% väljaheites.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Estetrooli plasmakontsentratsioon ei näita annusvahemikus 4,7...94,4 mg (ühekordne manustamine) olulisi kõrvalekaldeid annuse proportsionaalsusest.

Tasakaalukontsentratsiooni tingimused

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 6...8 päevaga. Pärast 14,2 mg või 18,9 mg estetrooli korduvat üks kord ööpäevas suukaudset manustamist on estetrooli maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt ligikaudu 16,69 ng/ml ja 19,60 ng/ml ning need saavutatakse 0,18...2 tunni jooksul pärast

annustamist. Keskmised plasmakontsentratsioonid on vastavalt 3,08 ng/ml ja 3,50 ng/ml. Akumulatsioon on väga väike: tasakaalukontsentratsiooni juures on ööpäevane AUC ligikaudu 60% suurem kui pärast ühekordset annust, ilma täheldatava C_{max} suurenemiseta.

Eriühmad

Maksakahjustus

Uuring viidi läbi naistel, kellele manustati ühekordne 18,9 mg suukaudne estetrooli annus. Uuritavad jagunesid rühmadesse vastavalt maksa talitlusele: normaalne maksafunktsioon, kerge maksakahjustus (Childi–Pugh' klass A), mõõdukas maksakahjustus (Childi–Pugh' klass B) ja raske maksakahjustus (Childi–Pugh' klass C).

Tulemused näitavad, et võrreldes normaalset maksatalitlust omavate uuritavatega olid estetrooli C_{max} ja AUC_{inf} suhted vastavalt ligikaudu 1,7-kordsed ja 1,1-kordsed kerge maksakahjustuse korral, ligikaudu 1,9-kordsed ja 1-kordsed mõõduka maksakahjustuse korral ning ligikaudu 5,4-kordsed ja 1,9-kordsed raske maksakahjustuse korral (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neeruhaiguse mõju estetrooli farmakokineetikale hinnati uuringus, milles manustati 18,9 mg estetrooli ühekordne suukaudne annus normaalse neerufunktsiooniga, kerge neerukahjustusega (absoluutne glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) $< 90 \dots \geq 60$ ml/min), mõõduka neerukahjustusega (GFR $< 60 \dots \geq 30$ ml/min) ja raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min) naistele.

Estetrooli C_{max} ja AUC_{inf} olid võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega ligikaudu 1,1-kordsed ja 1,7-kordsed kerge neerukahjustuse korral; ligikaudu 1,8-kordsed ja 2,3-kordsed mõõduka neerukahjustuse korral ning ligikaudu 1,5-kordsed ja 2,3-kordsed raske neerukahjustuse korral.

Neerukliirens (CL_r) oli võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega vähenenud 20% kerge neerukahjustuse korral, 40% mõõduka neerukahjustuse korral ja 71% raske neerukahjustuse korral.

Uuringu tulemused viitavad sellele, et estetrooli plasmakontsentratsiooni suurenemine mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega võib olla kliiniliselt oluline (vt lõik 4.2).

Teised erirühmad

Etnilised rühmad

Pärast 14,2 mg estetrooli ühekordset manustamist ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi estetrooli farmakokineetikas jaapanlannade ja heleda nahavärviga naiste vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes estetrooliga on tulemused näidanud eeldatavaid östrogeenseid toimeid. Eelkõige on reproduktiivtoksilisuse uuringud näidanud loomadel embrüo- ja lootetoksilisi toimeid, mida peetakse liigispetsiifilisteks.

Estetrooli ei peeta genotoksiliseks. Siiski on teada, et suguhormoonid võivad oma hormonaalse toime tõttu stimuleerida teatud hormoonsõltuvate kudede ja kasvajate arengut.

Keskkonnariski hindamised on näidanud, et estetrool võib kujutada ohtu veekeskkonnale ja põhjaveele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)
Maisitärklis
Povidoon K30
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Hüdrosüpropüültselluloos (E463)
Talk (E553b)
Hüdrogeenitud puuvillapõõsaõli
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/alumiinium blister, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti, karbis koos etüü-hoiukotiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Ravimpreparaadid võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

FYLREVVY 14.2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18.9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
estetrolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14,2 mg estetrootli (estetrootmonohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

168 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FYLREVY 14,2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
estetrolum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

ETÜI-HOIUKOTIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETÜI-HOIUKOTT

Fylrevy

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
estetrolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 18,9 mg estetrootli (estetrootmonohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

168 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FYLREVY 18,9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
estetrolum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

ETÜI-HOIUKOTIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETÜI-HOIUKOTT

Fylrevy

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid estetrool (*estetrolum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on FYLREVVY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne FYLREVVY võtmist
3. Kuidas FYLREVVY'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas FYLREVVY'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on FYLREVVY ja milleks seda kasutatakse

FYLREVVY on hormoonasendusravi (HAR) ravim. Sisaldab looduslikku östrogeenhormooni estetrool. FYLREVVY'd kasutatakse järgmistel juhtudel:

- postmenopausis naised, kellel on emakas eemaldatud (on tehtud hüsterektoomia), ja
- postmenopausis naised, kelle emakas ei ole eemaldatud (kellele pole tehtud hüsterektoomiat) ja kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud.

Menopausijärgsete sümptomite leevendamine

Menopausi ajal naise organismi poolt toodetud östrogeeni hulk langeb. See võib põhjustada sümptome, nagu õhetav nägu, kael ja rind (kuumahood). FYLREVVY leevendab neid menopausijärgseid sümptomeid. FYLREVVY'd määratakse ainult juhul, kui need sümptomid takistavad oluliselt teie igapäevaelu.

2. Mida on vaja teada enne FYLREVVY'i võtmist

Haiguslugu ja regulaarsed tervisekontrollid

HARi kasutamisel on riske, mida tuleb kaaluda enne ravimi võtmise alustamist või selle kasutamise jätkamist puudutava otsuse langetamist.

Enneaegse menopausiga (tingitud munasarjade puudulikkusest või operatsioonist) naiste ravimise kogemus on piiratud. Enneaegse menopausi korral võivad HAR kasutamise riskid olla erinevad. Palun pidage nõu oma arstiga.

Enne hormoonasendusravi alustamist (või taasalustamist) küsib arst teilt küsimusi teie ja teie pereliikmete haigusloo kohta. Arst võib pidada vajalikuks läbivaatuse tegemist. See võib hõlmata rindade ja/või siseelundite uuringuid.

Kui olete alustanud ravi FYLREVVY'ga, peate käima oma arsti juures regulaarsetes tervisekontrollides (vähemalt üks kord aastas). Nende tervisekontrollide ajal võib teie arst arutada teiega FYLREVVY'ga jätkamise kasutegureid ja riske.

Käige regulaarselt rindade sõeluuringul vastavalt oma arsti soovitudele.

FYLREVVY'd ei tohi võtta

Kui mõni järgmistest punktidest kehtib teie kohta, **rääkige** enne FYLREVVY võtmist **oma arstiga**.

FYLREVVY'd ei tohi võtta

- kui olete **estetrooli** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on või on varem olnud **rinnanäärmevähk** või kui teil kahtlustatakse rinnanäärmevähki;
- kui teil on või on varem olnud **östrogeensõltuv kasvaja** (näiteks emakalimaskesta (endomeetrium) vähk), või kui teil kahtlustatakse sellist vähkkasvajat;
- kui teil on hiljuti olnud **ebaselge põhjusega vereeritus tupest**;
- kui teie arst on teile öelnud, et teil on **emakalimaskesta liigne paksenemine** ja seda ei ole ravitud;
- kui teil on või teil on varem olnud **trombid veenides** (tromboos), näiteks jalgades (süvaveenide tromboos) või kopsudes (kopsuarteri trombemboolia);
- kui teil on **vere hüübimishäire** (näiteks proteiin C, proteiin S või antitrombiini puudulikkus);
- kui teil on või on hiljuti olnud haigus, mis põhjustab trombide teket arterites (näiteks **südamelihaseinfarkt, insult või stenokardia**);
- kui teil on või on varem olnud **maksahaigus** ja maksafunktsiooni analüüside tulemused ei ole normaliseerunud;
- kui teil on harva esinev verehaigus porfüüria, mis kandub edasi perekonniti (pärilik haigus).

Kui mõni ülalnimetatud haigusseisunditest tekib FYLREVVY võtmise ajal esimest korda, lõpetage kohe ravimi võtmine ja pidage viivitamatult nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne FYLREVVY võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist pidage nõu oma arstiga, kui teil on olnud mõni alljärgnevatest probleemidest, sest need haigusseisundid võivad ravi ajal FYLREVVY'ga korduda või ägeneda. Sellisel juhul peate sagedamini arsti juures tervisekontrollis käima:

- emakasisesed fibroidid;
- emakalimaskesta kasvamine väljaspool emakat (endometriosis) või varasem emakalimaskesta liigne paksenemine (endomeetriumi hüperplaasia);
- trombide tekkimise suurenenud risk (vt „Verehüübed veenides (tromboos)“);
- suurenenud risk östrogeentundliku kasvaja tekkeks (nt kui emal, õel või vanaemal on olnud rinnanäärmevähk);
- kõrge vererõhk;
- maksahäire, nt maksa healoomuline kasvaja;
- suhkruhaigus;
- sapikivid;
- migreen või tugevad peavalud;
- immuunsüsteemi harva esinev haigus, mis mõjutab kehas mitut elundit (süsteemne erütematoosne luupus);
- krampihood (epilepsia);
- astma;
- kõrva trummikilet ja kuulmist mõjutav haigus (otoskleroos);
- kõrge rasvade (triglütseriidide) sisaldus veres;
- südame- või neeruprobleemidest tingitud vedelikupeetus;
- pärilik ja omandatud angioödeem.

Lõpetage FYLREVVY võtmine ja pöörduge kohe arsti poole

Kui täheldate HAR võtmise ajal midagi alljärgnevast:

- teil tekib mõni lõigus „FYLREVVY’d ei tohi võtta” mainitud haigusseisunditest;
 - naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi). Need võivad olla maksahaiguse nähud;
 - näo, keele ja/või kurgu turse ja/või neelamisraskused või nõgestõbi koos hingamisraskustega, mis viitavad angioödeemile;
 - vererõhu märkimisväärne tõus (sümptomiteks võivad olla peavalu, väsimus ja pearinglus);
 - esmakordne migreenitaoline peavalu;
 - kui te jääte rasedaks;
 - te märkate trombi sümptomeid, nt
 - jalgade valulik paistetus ja punetus;
 - äkki tekkiv valu rinnus;
 - hingamisraskused;
- Vaadake lisateabe saamiseks lõiku „Verehüübed veenides (tromboos)”.

Märkus: FYLREVVY ei ole rasestumisvastane vahend. Kui teie viimasest menstruatsioonist on möödas vähem kui 12 kuud või olete alla 50-aastane, peate raseduse vältimiseks siiski kasutama täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid. Pöörduge nõu saamiseks oma arsti poole.

HAR ja vähkkasvaja

Emakalimaskesta liigne vohamine (endomeetriumi hüperplaasia) ja emakalimaskestavähk (endomeetriumivähk)

Ainult östrogeneeni sisaldava HARi kasutamine suurendab emaka limaskesta liigse vohamise (endomeetriumi hüperplaasia) ja emakalimaskestavähi (endomeetriumivähk) riski.

Progestogeeni võtmine koos östrogeneeniga vähemalt 12 päeva iga 28-päevase tsükli jooksul kaitseb teid selle täiendava riski eest. Seetõttu määrab arst teile progestogeeni eraldi, kui teil on emakas alles. Kui teil on emakas eemaldatud (hüsterektoomia), pidage nõu oma arstiga, kas saate seda ravimit ohutult kasutada ilma progestogeenita.

Naistel, kellel on emakas alles ja kes ei kasuta HARi, diagnoositakse 50...65 aasta vanuses endomeetriumivähk keskmiselt 5 juhul 1000-st.

Naisel vanuses 50...65 aastat, kellel on emakas alles ja kes kasutavad ainult östrogeneeni sisaldavat hormoonasendusravi, diagnoositakse endomeetriumivähk 1000 naise kohta 10...60 juhul (s.t 5...55 lisajuhtu), sõltuvalt kasutatavast annusest ja ravi kestusest.

FYLREVVY sisaldab kõrgemat östrogeneeniannust kui teised ainult östrogeneeni sisaldavad hormoonasendusravi preparaadid. Endomeetriumivähi riski FYLREVVY kasutamisel koos progestogeeniga ei ole teada.

Rinnavähk

Uurimistulemused näitavad, et ainult östrogeneeni sisaldav hormoonasendusravi suureneb rinnavähi risk. Lisarisk sõltub sellest, kui kaua te kasutate hormoonasendusravi. Lisarisk tekib 3-aastase kasutamise jooksul. Pärast hormoonasendusravi lõpetamist väheneb lisarisk aja jooksul, kuid võib püsida veel 10 aastat või kauem, kui kasutasite hormoonasendusravi kauem kui 5 aastat.

Võrdluseks

50...54-aastastel naistel, kes ei saa HARi, diagnoositakse 5 aasta jooksul rinnanäärmevähk keskmiselt 13...17 naisel 1000-st.

50-aastastel naistel, kes alustavad 5-aastast ainult östrogeneeni sisaldavat HARi, tekib 16...17 rinnanäärmevähi juhtu 1000 kasutaja kohta (st 0 kuni 3 lisajuhtu).

50-aastastel naistel, kes alustavad 5-aastast östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat HARi, on esinemissagedus 21 juhtu 1000 kasutajal (st 4...8 lisajuhtu).

50...59-aastastel naistel, kes ei saa HARi, diagnoositakse 10 aasta jooksul rinnanäärmevähk keskmiselt 27 naisel 1000-st.

50-aastastel naistel, kes alustavad 10-aastast ainult östrogeeni sisaldavat HARi, tekib 34 rinnanäärmevähi juhtu 1000 kasutaja kohta (st 7 lisajuhtu).

50-aastastel naistel, kes alustavad 10-aastast östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat HARi, tekib 48 rinnanäärmevähi juhtu 1000 kasutaja kohta (st 21 lisajuhtu).

Kontrollige regulaarselt oma rindasid. Kui märkate rindades allpool mainitud muutusi, minge esimesel võimalusel oma arsti vastuvõtule:

- naha lohkuvajumine;
- rinnanibu muutused;
- nähtavad või tuntavad tükid.

Samuti soovitatakse teil osaleda mammograafia sõeluuringu programmides, kui teile seda pakutakse. Mammograafia sõeluuringu puhul on oluline teavitada röntgenpilti tegevat meditsiiniõde/tervishoiutöötajat, et te kasutate hormoonasendusravi, kuna see ravim võib suurendada teie rindade tihedust, mis võib mõjutada mammogrammi tulemust. Suurenenud rinnatiheduse korral ei pruugi mammograafia kõiki tihendeid tuvastada.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb harva - palju harvemini kui rinnanäärmevähki. Ainult östrogeeni sisaldavat hormoonasendusravi on seostatud munasarjavähi veidi suurema riskiga.

Munasarjavähi risk sõltub vanusest. Näiteks 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse umbes kahel naisel 2000-st 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk. Naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, esineb umbes 3 munasarjavähi juhtu 2000 kasutaja kohta (st umbes üks lisajuht). Küsimuste korral pöörduge oma arsti poole.

HARi mõju südamele ja vereringele

Verehüübed veenides (tromboos)

HARi kasutajatel on **veenides verehüüvete** tekkimise risk ligikaudu 1,3...3 korda suurem kui mittekasutajatel, seda eriti ravi esimesel aastal.

Verehüüvete teke võib olla tõsine seisund ning kui mõni nendest liigub kopsu, võib see põhjustada valu rinnus, hingamisraskust, minestamist või isegi surma.

Teil on suurem tõenäosus verehüüvete tekkeks, kui saate vanemaks ning midagi alltoodust kehtib teie kohta. Teavitage oma arsti nendest olukordadest:

- kui te ei ole võimeline pikemat aega kõndima suure operatsiooni, vigastuse või haiguse tõttu (vt ka lõik 3, kui teil seisab ees operatsioon);
- te olete tugevalt ülekaaluline (kehamassiindeks > 30 kg/m²);
- teil on vere hüübimishäire, mis vajab pikaajast ravi verehüüvete teket ennetavate ravimitega;
- kui mõnel teie lähisugulasel on olnud trombe jalas, kopsus või muus elundis;
- teil on süsteemne erütematoosne luupus;
- teil on vähkkasvaja.

Verehüübe nähtude kohta vt jaotist „Lõpetage FYLREVI võtmine ja pöörduge kohe arsti poole“.

Võrdluseks

50-ndates eluaastates naistel, kes ei kasuta HARi, diagnoositakse keskmiselt 4...7-l naisel 1000-st 5 aasta jooksul verehüüve veenides.

50-ndates eluaastates naiste puhul, kes kasutavad östrogeeni-progestageeni sisaldavat HARi üle 5 aasta, saadakse 9...12 juhtu 1000 kasutaja kohta (ligikaudu 5 lisajuhtu).

50-ndates eluaastates naistel, kellel on emakas eemaldatud ja kes on kasutanud ainult östrogeeni sisaldavat HARi üle 5 aasta, saadakse 5...8 veenitromboosi juhtu 1000 kasutaja kohta (1 lisajuhtum).

Südamehaigus (infarkt)

Puuduvad tõendid selle kohta, et HAR ennetab südamelihase infarkti.

Üle 60-aastastel naistel, kes kasutavad östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat HARi tekib südamehaigus veidi suurema tõenäosusega kui neil, kes ei kasuta HARi.

Naistel, kellel on emakas eemaldatud ja kes võtavad ainult östrogeeni sisaldavat ravi, ei ole südamehaiguste tekkerisk suurenenud.

Insult

HARi kasutajatel on insuldi risk võrreldes mittekasutajatega 1,5 korda suurem. HARi kasutajate naiste lisarisk insuldi tekkeks suureneb vanuse suurenedes.

Võrdluseks

50-ndates eluaastates naistel, kes ei kasuta HARi, saadakse 8 insuldi juhtu 1000 naise kohta 5 aasta jooksul. 50-ndates eluaastates naiste puhul, kes kasutavad HARi, saadakse 11 juhtu 1000 kasutaja kohta 5 aasta jooksul (3 lisajuhtu).

Teised seisundid

- HAR ei ennetata mälukaotust. Mälukaotuse risk võib olla mõnevõrra kõrgem naistel, kes hakkavad kasutama mõnda HARi preparaati pärast 65-ndat eluaastat. Pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid ei tohi FYLREVVY'd võtta.

Muud ravimid ja FYLREVVY

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, taimseid ravimeid või teisi looduslikke preparaate.

Mõned ravimid võivad mõjutada HARi toimet. FYLREVVY'l on väike tõenäosus teiste ravimitega koostoimeks.

Hormoonasendusravi võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet:

- C-hepatiidi viiruse (HCV) ravimid (nii kombineeritud raviskeemid nagu ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiir ja dasabuviir koos ribaviriiniga või ilma; glekapreviir/pibrentasviir või sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir) võivad põhjustada maksa funktsiooni näitajate tõusu vereanalüüsis (maksaensüümi ALAT aktiivsuse tõus) naistel, kes kasutavad etüüülöstradiooli sisaldavaid kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. FYLREVVY sisaldab etüüülöstradiooli asemel estetrooli. Ei ole teada, kas FYLREVVY kasutamisel koos nende HCV kombineeritud raviskeemidega võib ilmneda maksaensüümi ALAT aktiivsuse tõus.

Laboratoorsed analüüsid

Kui te peate andma vereanalüüsi, siis teavitage oma arsti või laboripersonali FYLREVVY'i võtmisest, sest see ravim võib mõjutada teatud analüüside tulemusi.

FYLREVVY koos toidu ja joogiga

FYLREVVY'd võib võtta koos toiduga või ilma, vajadusel koos väheses veega.

Rasedus ja imetamine

FYLREVVY on näidustatud kasutamiseks üksnes postmenopausis naistel. Kui te rasestute, lõpetage FYLREVVY võtmine ja võtke ühendust oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

FYLREVVY ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

FYLREVVY sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas FYLREVVY'd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arsti eesmärk on määrata kõige väiksem sümptomeid leevendav annus võimalikult lühikeseks ajaks. Emakata naistel tuleb kasutada FYLREVVY 18,9 mg.

Kui arvate, et teie annus on liiga tugev või pole piisavalt tugev, siis rääkige sellest oma arstiga.

Võtke üks tablett ööpäevas, iga päev ligikaudu ühel ja samal kellaaja, vajadusel koos veega. Soovitav on pidev manustamine.

Naistel, kellel on emakas alles, võib FYLREVVY võtmise ajal esineda läbimurdeverejooks või määrimist (minimaalne verekaotus, mis nõuab maksimaalselt ühte tampooni), tavaliselt ravi esimese 3 kuu jooksul. Püsiva või märkimisväärse läbimurdeverejooksu korral pidage nõu oma arstiga. Kui teil on emakas alles, tuleb FYLREVVY'd võtta koos progestageeniga pidevalt, nagu arst on määranud.

Kui te võtate FYLREVVY'd rohkem, kui ette nähtud

FYLREVVY tablettide üleannustamise tõsistest kõrvaltoimetest ei ole teatatud.

FYLREVVY tablettide üleannustamine võib põhjustada iiveldust, alaseljavalu, nibuvalu, oksendamist või veritsus tupest.

Kui te olete FYLREVVY tablette võtnud ettenähtust rohkem või avastate, et laps on neid võtnud, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate FYLREVVY'd võtta

Kui te olete unustanud võtta tabletti tavalisel ajal, tuleb see võtta niipea kui võimalik. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, jätke unustatud tablett vahele ja alustage järgmisel päeval tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Annuse manustamata jätmisel võib emakaga naistel suureneda läbimurdeverejooksu ja määrimise tõenäosus.

Kui te lõpetate FYLREVVY võtmise

Te võite FYLREVVY võtmise igal ajal lõpetada. Enne FYLREVVY võtmise lõpetamist peate pidama nõu oma arstiga.

Kui teil seisab ees operatsioon

Kui teil seisab ees operatsioon, rääkige oma arstile, et võtate FYLREVVY'd. FYLREVVY võtmise katkestamine võib olla vajalik 4...6 nädalat enne operatsiooni, et vähendada trombi tekke riski (vt lõik 2, „Verehüübed veenides“). Küsige oma arstilt, millal võite FYLREVVY võtmist uuesti alustada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Haigused, mis esinevad HARi kasutataval naistel sagedamini kui HARi mittekasutataval naistel, on järgmised:

- rinnanäärmevähk;
- emaka limaskesta liigne vohamine või vähk (endomeetriumi hüperplaasia või -vähk);
- munasarjavähk;
- verehüübed jalaveenides või kopsudes (venoosne trombemboolia);
- südamehaigus;
- insult;
- võimalik mälukaotus, kui HARi on alustatud pärast 65-ndat eluaastat. Estetrooli sisaldava HARi kohta kogemused puuduvad. Lisateavet nende kõrvaltoimete kohta vt lõik 2.

FYLREVVY kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- tupekaudne vereeritus;
- emakalimaskesta liigne paksenemine (endomeetriumi paksenemine).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- tupe seennakkus (kandidiaas);
- emaka mittevähiline kasv (emakamüoom);
- peeringlus;
- alakõhuvalu;
- kõhuvalu;
- puhitus;
- iiveldus;
- kõhukinnisus;
- valu kätes või jalgades (valu jäsemetes);
- emaka limaskesta ebanormaalne kasv (häirunud proliferatiivne endomeetrium);
- valu rindades;
- rindade tundlikkus;
- valu nibudes;
- emaka kokkutõmbed;
- voolus tupest;
- tupe ja välissuguelundite sügelemine (vulvovaginaalne sügelus);
- jõuetus (asteenia);
- kehakaalutõus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- ohtlikud verehüübed veenis, näiteks
 - jalas või labajalas (süvaveenitromboos);
 - kopsus (st kopsuemboolia);
- kihelev nahalööve (urtikaaria);
- emaka limaskesta liigne paksenemine (endomeetriumi hüperplaasia);
- polüübid (väiksed moodustised) emakas;
- emaka limaskesta (endomeetriumi) kasv emaka lihaskihti (adenomüoos);
- tükk rinnas;
- rindade turse;

- vedelikku sisaldavad moodustised munasarjas (munasarjatsüst);
- käte või jalgade paistetust (perifeersed tursed).

Teiste HARide puhul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- sapikivitõbi;
- erinevad nahahaigused:
 - naha pigmenteerumine, eriti näol või kaelal, tuntud ka kui „rasedusplekid“ (kloasm);
 - valulike punetavate sõlmekeste teke nahal (nodoosne erüteem);
 - märklaauakujulise punetusega või haavanditega nahalööve (multiformne erüteem).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas FYLREVVY'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida FYLREVVY sisaldab

- Toimeaine on estetrool.

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14,2 mg estetrooli (estetroolmonohüdraadina).

FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 18,9 mg estetrooli (estetroolmonohüdraadina).

- Teised koostisosad on
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat (vt lõik 2 „FYLREVVY sisaldab laktoosi ja naatriumi“), maisitärklis, povidoon K30, magneesiumstearaat (E572).
Tableti kate: hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüültselluloos (E463), talk (E553b), hüdrogeenitud puuvillapõõsaõli, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas FYLREVVY välja näeb ja pakendi sisu

FYLREVVY 14,2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett on oranž, diameetriga 6 mm, ümar ja kaksikkumer, mille ühel küljel on piisakujuline pimetrükk.

FYLREVVY 18,9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett on kollane, diameetriga 6 mm, ümar ja kaksikkumer, mille ühel küljel on piisakujuline pimetrükk.

FYLREVVY on saadaval läbipaistvates PVC/alumiinium blistrites, mis sisaldavad 28 õhukese polümeerikattega tabletti ja on pakendatud karpi koos etüi-hoiukotiga.

Pakend: 28, 84 või 168 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.