

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit
FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yhdessä kalvopäällysteisessä tablettissa on 14,2 mg estetrolia (estetrol) (estetrolimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 42,9 mg laktoosimonohydraattia.

FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yhdessä kalvopäällysteisessä tablettissa on 18,9 mg estetrolia (estetrol) (estetrolimonohydraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,9 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kalvopäällysteinen tabletti on oranssi, läpimitaltaan 6 mm, pyöreä, kaksoiskupera, ja tablettissa on pisanamuotoinen kaiverrus toisella puolella.

FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kalvopäällysteinen tabletti on keltainen, läpimitaltaan 6 mm, kaksoiskupera, ja tablettissa on pisanamuotoinen kaiverrus toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito (HRT) estrogeenivajauksen oireisiin postmenopausaalisille naisille, joiden kohtu on poistettu.

Hormonikorvaushoito (HRT) estrogeenivajauksen oireisiin postmenopausaalisille naisille, joilla on kohtu ja joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut vähintään 12 kuukautta.

4.2 Annostus ja antotapa

FYLREVVY on vain estrogeenia sisältävä valmiste.

Annostus

Yksi tabletti suun kautta kerran päivässä suunnilleen samaan aikaan joka päivä, ruoan kanssa tai ilman, tarvittaessa pienen nestemäärän kera, ilman taukoja.

Vaihdevuosisoireiden hoidon aloittamisessa ja jatkamisessa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Naiset, joilla on kohtu

FYLREVVY-hoito aloitetaan 14,2 mg:n annoksella. Jos oireiden lievittyminen on riittämätöntä, FYLREVVY-annosta voidaan suurentaa 18,9 mg:aan.

Estrogeenihoidon lisänä käytettäväksi hyväksytyä progestiiniainvalmistetta on käytettävä osana jatkuvaa hoitoa.

Kohdunpoiston läpikäyneet naiset

FYLREVVY-annos tulee olla 18,9 mg.

Progestiinin lisäämistä kohdunpoiston läpikäyneille naisille ei suositella, jos ei ole aiempaa endometrioosidiagnoosia.

Hoidon aloittaminen tai vaihtaminen

Naiset, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, tai naiset, jotka siirtyvät pelkkää estrogeenia sisältävästä HRT-valmisteesta tai jatkuvasta yhdistelmähoidosta, hoito voidaan aloittaa minä tahansa sopivana päivänä. Naiset, jotka vaihtavat jaksottaisesta HRT-hoidosta, hoito aloitetaan edellisen hoitajakson päättymistä seuraavana päivänä.

Tabletin unohtaminen

Jos tabletti on unohtunut, se tulee ottaa mahdollisimman pian. Jos unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, hoitoa jatketaan seuraavalla tabletilla ilman unohtuneen tabletin ottamista.

Unohdetut tabletit voivat lisätä läpivuodon tai tiputteluvuodon todennäköisyyttä naisilla, joilla on kohtu.

Maksan vajaatoiminta

Estetrolia ei saa käyttää naisilla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ennen kuin maksan toimintakokeiden arvot ovat palautuneet normaaliksi (ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Estetrolia ei suositella naisille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää estetrolia pediatrisille potilaille käyttöaiheessa hormonikorvaushoito (HRT) estrogeenivajauksen oireisiin postmenopausaalisille naisille.

Iäkkäät

Estetrolin hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu naisilla, jotka aloittavat hoidon yli 65 vuoden iässä.

Tälle ikäryhmälle ei voida antaa annossuositusta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille
- tiedossa oleva, aiemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- tiedossa oleva, aiemmin sairastettu tai epäilty estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumin syöpä)
- selittämätön genitaalivuoto
- hoitamaton endometriumin hyperplasia
- aiempi tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- tiedossa olevat trombofiliat (esim. proteiini C-, proteiini S- tai antitrombiinivajaus, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeiden arvot eivät ole palautuneet normaaliksi
- porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaiheen 3 tutkimuksessa naiset, joilla on kohtu ja joiden viimeisistä kuukautisista oli kulunut vähintään 12 kuukautta ja joita hoidettiin 18 mg:lla estetrolia yhdistettynä 100 mg:aan progesteronia (P4), emätinverenvuotoa ilmeni 66,8 %:lla ja häiriintynyttä proliferatiivista kohdun limakalvoa 5,4 %:lla (ks. myös kohta 4.8). Tarvittaessa voidaan käyttää suurempia P4-annoksia tai muuta estrogeenihoitoon hyväksyttyä progestiinia, turvallisuus- ja siedettävyyystietoja yhdistelmistä ei kuitenkaan ole saatavilla.

Estetrolin käyttö vaihdevuosioireiden hoitoon tulee aloittaa vain oireisiin, jotka heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti vähintään kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Tietoa hormonikorvaushoidon riskeistä ennenaikaisten vaihdevuosien hoidossa on rajallisesti. Koska nuoremmilla naisilla kokonaisriski on pienempi, hyöty-riskisuhde voi olla heille suotuisampi kuin vanhemmille naisille.

Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista tulee kartoittaa henkilökohtainen ja suvun sairaushistoria. Fyysinen tutkimus (mukaan lukien lantion alueen ja rintojen tutkimus) tehdään sairaushistorian, vasta-aiheiden sekä varoitusten perusteella. Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä tarkastuksia yksilöllisen aikataulun ja yksilöllisten tarpeiden mukaan. Naisia tulee ohjeistaa, millaisista rintojen muutoksista heidän on ilmoitettava lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta *Rintasyöpä*). Tarvittavat tutkimukset ja kuvantamiset, kuten mammografia, tehdään voimassa olevien seulontakäytäntöjen mukaisesti ja potilaan yksilölliset kliiniset tarpeet huomioiden.

Tilanteet, jotka vaativat seurantaa

Jos jokin seuraavista tiloista on olemassa, on esiintynyt aiemmin ja/tai pahentunut raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, potilasta tulee seurata tarkasti ja huomioiden, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua estetrol-hoidon aikana: Tämä koskee etenkin seuraavia:

- leiomyooma (kohdun fibroidit) tai endometrioosi
- tromboembolisten sairauksien riskitekijät (ks. alla)
- estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät (esim. rintasyövän esiintyminen lähisuvussa)
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus verisuonikomplikaatioilla tai ilman
- sappikivitauti

- migreeni tai vaikea päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- endometriumin hyperplasia (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Tapaukset, joissa hoito on välittömästi lopetettava

Hoito tulee lopettaa, jos todetaan vasta-aihe tai jokin seuraavista:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen nousu
- uusi migreenityyppinen päänsärky
- raskaus.

Endometriumin hyperplasia ja syöpä

Estrogeenin pitkäaikainen anto yksinään kasvattaa endometriumin hyperplasian ja syövän riskiä naisilla, joilla on kohtu. Riski voi olla 2–12-kertainen verrattuna ei-käyttäjiin, riippuen hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta (ks. kohta 4.8). Riski voi säilyä kohonneena vähintään 10 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Progesteronin lisääminen jatkuvaan yhdistelmähoitoon (estrogeeni-progestiini) naisille, joilla on kohtu, ehkäisee ainoastaan estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoitoon liittyvän, suurentuneen riskin.

Läpivuoto ja tiputteluvuoto voivat esiintyä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Jos läpivuoto tai tiputteluvuoto ilmenee hoidon jatkuessa pidempään tai jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen, syy tulee selvittää. Kohdun pahanlaatuisten kasvainten poissulkemiseksi voidaan suorittaa kohdun limakalvon biopsia.

Yksinään käytetyn estrogeenin aiheuttama ärsyke voi johtaa endometrioosin jäännöspesäkkeissä esiintyviin pahanlaatuisiin muutoksiin tai niiden esiasteisiin. Siksi progestiinin lisäämistä estrogeenikorvaushoitoon tulisi harkita naisilla, joille on tehty kohdunpoisto endometrioosin vuoksi, jos heillä tiedetään olevan jäännösendometrioosia.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiini-yhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Pelkkä estrogeenihoido

Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ei havaittu rintasyövän riskin suurenemista naisilla, joilta kohtu oli poistettu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeeni-HRT-hoitoa. Havainnointitutkimuksissa on useimmiten raportoitu lievää rintasyöpädiagnoosin riskin kasvua, joka kuitenkin on merkittävästi pienempi kuin vastaava riski naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

HRT-hoito, erityisesti estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito, lisää tiiviyttä mammografiakuvissa, mikä voi haitata rintasyövän radiologista havaitsemista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia (VTE)

HRT-hoitoon liittyy 1,3–3-kertainen riski sairastua laskimotromboemboliaan (VTE), kuten syvään laskimotukokseen tai keuhkoemboliaan. Tällaisten tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää HRT-hoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on tunnettu trombofiilinen tila, on suurentunut VTE-riski, ja HRT-hoito voi lisätä tätä riskiä. HRT-hoito on siksi vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnustettuja VTE:n riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen immobilisaatio, lihavuus (painoindeksi (BMI) ≥ 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta vaikutuksesta laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikilla leikkauksen jälkeisillä potilailla, laskimotromboembolian ehkäisytoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos suunniteltua leikkausta seuraa pitkäaikainen immobilisaatio, HRT-hoidon tilapäinen keskeyttäminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin nainen on täysin mobilisoitunut.

Naisilla, joilla ei ole VTE-historiaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorella iällä, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun niiden rajoituksia on pohdittu huolellisesti (vain osa trombofiilisistä häiriöistä havaitaan seulonnalla). Jos potilaalla havaitaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa), HRT-hoito on vasta-aiheinen.

Naiset, jotka jo saavat pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa, vaativat huolellista hyötyjen ja riskien arviointia HRT-hoitoa ajatellen.

Jos VTE kehittyy HRT-hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito on lopetettava. Potilaita tulee ohjeistaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos he havaitsevat mahdolliseen tromboemboliaan viittaavia oireita (esim. kivulias jalan turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti (CAD)

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole todettu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta naisilla, joilla on tai ei ole sepelvaltimotautia, ja jotka saivat yhdistettyä estrogeeni-progestiini- tai pelkkää estrogeeni-HRT-hoitoa.

Pelkkä estrogeenihoido

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu suurentunutta sepelvaltimotautiriskiä naisilla, joilta kohtu oli poistettu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeenihoidoa.

Iskeeminen aivohalvaus

Iskeemisen aivohalvauksen riski saattaa suurentua jopa 1,5-kertaiseksi estrogeeni-progestiini- ja estrogeeni-HRT-hoitojen yhteydessä. Suhteellinen riski ei muutu iän tai vaihdevuosien jälkeen

kuluneen ajan mukaan. Koska aivohalvauksen lähtötason riski riippuu voimakkaasti iästä, HRT-hoitoa käyttävien naisten kokonaisriski kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, joten potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee seurata huolellisesti.

Naisia, joilla on ennestään hypertriglyseridemia, tulee seurata huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana. Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu plasman triglyseridien huomattavaa nousua, joka on johtanut haimatulehdukseen estrogeenihoidon yhteydessä.

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankitun angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen mitattaessa proteiiniin sitoutunut jodi (PBI), S-tyroksiini (S-T4; pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai S-trijodityroniini (S-T3; radioimmunologinen määrittäminen). T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, eli kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

HRT-hoito ei paranna kognitiivista toimintaa.

On jonkin verran näyttöä todennäköisen dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai pelkän estrogeeni-HRT-hoidon 65. ikävuoden jälkeen.

Alaniiniaminotransferaasin (ALT) nousu

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joita hoidettiin hepatiitti C -virusinfektion (HCV) vuoksi yhdistelmähoidolla ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman, ALT-arvojen nousu yli 5 kertaa viitearvon ylärajan (ULN) oli merkittävästi yleisempää naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (CHC). Lisäksi potilailla, joita hoidettiin glekapreviiri/pibrentasviiri- tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri-yhdistelmällä, havaittiin ALT-arvojen nousua naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten CHC-valmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muita estrogeeneja kuin etinyyliestradiolia (kuten estradiolia), ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman, ALT-arvojen nousu oli samanlainen kuin niillä, jotka eivät käyttäneet estrogeenejä. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli vähän, suositellaan varovaisuutta samanaikaisessa käytössä seuraavien yhdistelmähoitojen kanssa: ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman, glekapreviiri/pibrentasviiri tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli se on käytännössä ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset estetrolin

Estetrolin pääasiallinen metaboliareitti on glukuronisaatio UDP-glukuronosyyli transferaasi (UGT) 2B7 -entsyymien kautta. Estetrolin ja vahvan UGT-estäjä valproiinihapon välillä ei havaittu kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta.

Sytokromi P450 (CYP450) -entsyymit eivät ole merkittävässä roolissa estetrolin metaboliassa.

Estetrolin yhteisvaikutus sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan tai estävän CYP450-entsyymejä, on siten epätodennäköinen.

Estetrolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -inhibitiotutkimusten perusteella estetrolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan ovat epätodennäköiset.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa HCV-yhdistelmähoidolla (ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai erikseen) ALT-arvojen nousu yli 5 kertaa viitearvon ylärajan (ULN) oli merkittävästi yleisempää naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (CHC). Lisäksi myös glekapreviiri/pibrentasviiri- tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri-hoitojen yhteydessä havaittiin ALT-arvojen nousua naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten CHC-valmisteita.

Naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolista poikkeavia estrogeenejä, kuten estradiolia, ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman, ALT-arvojen nousu oli samanlainen kuin niillä, jotka eivät käyttäneet estrogeenejä. Koska näitä muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain rajallisesti, varovaisuutta suositellaan samanaikaisessa käytössä seuraavien yhdistelmähoitojen kanssa: ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai erikseen, glekapreviiri/pibrentasviiri tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voxilapreviiri (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

FYLREVVY-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten perusteella vaikuttavan aineen hormonaalisten ominaisuuksien aiheuttamia haitallisia vaikutuksia ei voida sulkea pois.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeneille, eivät osoita teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

FYLREVVY-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

FYLREVVY-valmiste ei ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

FYLREVVY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli kohtu, joiden viimeisimmistä kuukautisista oli vähintään 12 kuukautta, ja jotka altistuivat estetrolille yhdessä progesteronin kanssa, olivat endometriumin paksuuntuminen (> 4 mm, 71,3 %), emättimen verenvuoto (66,8 %) ja häiriintynyttä proliferatiivista kohdun limakalvoa (DPE) (5,4 %). Muut yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin naisilla, joilla oli kohtu tai ei, olivat rintojen arkuus (8,7 %) ja rintakipu (5,6 %). Kohdun toimintaan liittyvien haittavaikutusten lisäksi ei havaittu muita eroja turvallisuusprofiilissa naisilla, joilla oli kohtu verrattuna heihin, joilla ei ollut kohtua.

Haittavaikutustaulukko

Estetrolin turvallisuutta arvioitiin yhdessä vaiheen 2 ja kahdessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (Tutkimus 1 ja Tutkimus 2), joihin osallistui yhteensä 2 606 postmenopausaalista naista (1 290 sai estetrolia annoksina 14,2 mg tai 18,9 mg, 463 sai lumelääkettä ja 853 naista, joilla oli vähintään 12 kuukautta viimeisistä kuukautisista, sai estetrolia 18,9 mg jatkuvasti yhdistettynä 100 mg:aan P4).

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 ja luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riittä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot		Vulvovaginaalinen kandidiaasi	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)		Kohdun leiomyooma	
Hermosto		Huimaus	
Verisuonisto			Laskimotromboembolia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alavatsakipu ^a , vatsakipu, vatsan turvotus, pahoinvointi, ummetus	
Iho ja ihonalainen kudος			Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu	
Sukupuolielimet ja rinnat	Emättimen verenvuoto ^b , kohdun limakalvon paksuuntuminen	Häiriintynyt proliferatiivinen endometrium, rintakipu, rintojen arkuus, nännikipu, kohdun supistelu, emätinvuoto vulvovaginaalinen kutina	Endometriumin hyperplasia, kohdun limakalvon polyyppi ^c , adenomyoosi, rintakyyhmy ^d , rintojen turvotus ^e , munasarjakysta,

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia	Perifeerinen turvotus
Tutkimukset		Painon nousu	

^a myös lantion alueen kipu

^b myös kohdun verenvuoto ja kuukautisten välinen verenvuoto

^c myös kohdunkaulan ja kohdun polyypit

^d myös Phylloides-kasvain, rintakysta, rintojen kuvauksen poikkeavuudet

^e myös rintojen suureneminen/turpoaminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset

Rintasyöpäriski

- Naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoitoa yli viiden vuoden ajan, on ilmoitettu jopa kaksi kertaa suurentunutta rintasyöpäriskiä.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu käytön pituudesta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman metaanalyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRThoittoa (ikä 50–54 vuotta) *	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä teollisuusmaissa Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRThoittoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä teollisuusmaissa Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

US WHI -tutkimukset – rintasyöpään liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä viiden vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeenikorvaushoito (CEE, Conjugated Equine Estrogens)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
CEE+MPA (medroksiprogesteroniasetaatti) -yhdistelmähoito			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*WHI-tutkimuksessa rintasyövän riski ei kasvanut naisilla, joilta oli poistettu kohtu

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten viiden hoitovuoden aikana ei havaittu lisääntynyttä riskiä: viiden vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin ei-käyttäjillä.

Kohdun limakalvon syöpä

- Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu

Kohdun limakalvosyövän riski on noin 5 tapausta per 1 000 naista, joilla on kohtu eivätkä käytä hormonikorvaushoitoa.

Pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella naisille, joilla kohtu on tallella, koska se lisää kohdun limakalvosyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Pelkän estrogeenikorvaushoidon kestoista ja käytetystä annoksesta riippuen kohdun limakalvosyöpään sairastumisen riski lisääntyi epidemiologisissa tutkimuksissa 5–55 lisätapauksen verran tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohden.

Progestiinin lisääminen pelkkään estrogeenihoitoon vähintään 12 päiväksi per hoitosykli voi estää tämän riskin lisääntymisen. *Million Women Study* -tutkimuksessa viiden vuoden hormonikorvausyhdistelmähoito (sekventiaalinen tai jatkuva) ei lisännyt kohdun limakalvosyövän riskiä (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy laskimotromboemolian, eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemolian, kehittymisen 1,3–3 kertaa tavallista suurempi suhteellinen riski.

Laskimotromboembolia on todennäköisempi hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). Alla olevassa taulukossa esitetään Women's Health Initiative (WHI) -tutkimusten tuloksia:

WHI-tutkimukset – laskimotromboemboliaan liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä viiden vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana
Suun kautta otettava pelkkä estrogeenihoito*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettava estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Tutkimus naisilla, joiden kohtu on poistettu

Sepelvaltimotaudin riski

- Sepelvaltimotaudin riski on hieman suurentunut estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoidon käyttäjillä, jotka ovat yli 60-vuotiaita (ks. kohta 4.4)

Iskeemisen aivohalvauksen riski

- Pelkästään estrogeenin sekä estrogeeni- ja progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy noin 1,5 kertaa suurentunut iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Aivoverenvuodon aiheuttaman halvauksen riski ei ole suurentunut hormonikorvaushoidon käytön aikana.
- Ikä ja lääkityksen käytön pituus eivät vaikuta tähän suhteelliseen riskiin, mutta koska ikä vaikuttaa voimakkaasti lähtötason riskiin, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – iskeemiseen aivohalvaukseen* liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä viiden vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Iskeemistä ja aivoverenvuodosta johtuvaa aivohalvausta ei eroteltu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Estrogeenia sisältävien tuotteiden yliannostuksen oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, rintojen arkuus, huimaus, vatsakipu, uneliaisuus/väsymys sekä tyhjennysvuoto. Yksittäisellä 94,4 mg:n annoksella ja useilla 37,8 mg:n estetroliannoksilla tehtyjen tutkimusten perusteella nännien arkuutta ja lantion alueen kipua voi myös esiintyä. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Hoidon tulisi olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA10

Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine, synteettinen estetroli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen endogeenisen estetrolin kanssa, jota ihmiskiön maksa tuottaa raskauden aikana.

Estetroli korvaa estrogeenituotannon vähenemisen vaihdevuosi-ikäisillä naisilla ja lievittää vaihdevuosisoireita, mukaan lukien vasomotoriset oireet.

Kliinisistä tutkimuksista kertyneet tiedot

Estetrolivahvuuksien 14,2 mg ja 18,9 mg kliinistä tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (Tutkimus 1 ja Tutkimus 2). Molemmista tutkimuksista oli kaksi osaa: osa 1 (satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu) keskittyi pääasiassa tehoon ja osa 2 (avoin, yksihaarainen) turvallisuuteen.

Estrogeenin puutteeseen liittyvien oireiden lievitys

Estetrolin vasomotorisia oireita (VMS) lievittävää tehoa arvioitiin Tutkimusten 1 ja 2 osassa 1 postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita VMS-oireita. Tutkimuksiin satunnaistettiin yhteensä 628 naista, joilta kohtu on poistettu (joista 419 sai 14,2 mg tai 18,9 mg estetroliä ja 209 lumelääkettä) ja 591 naista, joilla oli kohtu tallella (joista 392 sai 14,2 mg tai 18,9 mg estetroliä ja 199 lumelääkettä).

Molemmista tutkimuksissa yhteiset ensisijaiset tehon päätetapahtumat (4 kpl) olivat lähtötilanteesta tapahtunut muutos kohtalaisten tai vaikeiden VMS-oireiden viikoittaisessa esiintymistiheydessä ja keskimääräisessä vaikeusasteessa 4. ja 12. viikon kohdalla.

Vaihdevuosisoireiden lievittyminen saavutettiin hoidon ensimmäisten viikkojen aikana ja vaikutus säilyi koko hoitojakson ajan.

Molemmista keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (mukaan lukien naiset, joilla oli kohtu tallella ja joiden viimeisistä kuukautisista oli vähintään 12 kuukautta, sekä naiset, joilta kohtu oli poistettu) estetrolin kerran vuorokaudessa suun kautta otettavat 14,2 mg:n ja 18,9 mg:n annokset vähensivät tilastollisesti merkittävästi kohtalaisten ja vaikeiden VMS-oireiden viikoittaista esiintymistiheyttä 4 viikon kohdalla verrattuna lumelääkkeeseen. Tilastollisesti merkitsevä väheneminen säilyi 12 hoitoviikon kohdalla.

Kerran vuorokaudessa otettavat 18,9 mg:n estetroliannokset vähensivät tilastollisesti merkitsevästi kohtalaisten ja vaikeiden VMS-oireiden vaikeusastetta 4. ja 12. viikon kohdalla verrattuna lumelääkkeeseen. Tutkimuksessa 1 tilastollisesti merkitsevä vähentyminen VMS-oireiden vaikeusasteessa havaittiin myös 14,2 mg:lla estetroliä kummassakin ajankohdassa, mutta näin ei ollut Tutkimuksessa 2.

Kohtalaisten ja vaikeiden VMS-oireiden viikoittaisen esiintymistiheyden ja keskimääräisen vaikeusasteen muutosten tulokset Tutkimuksen 1 osasta 1 ja Tutkimuksen 2 osasta 1 (post hoc analyysi) esitetään taulukossa 2 (14,2 mg estetroliä) ja taulukossa 3 (18,9 mg estetroliä).

Taulukko 2: 14,2 mg:n estetroliannosten vaikutus kohtalaisten ja vaikeiden VMS-oireiden viikoittaiseen esiintymistiheyteen ja keskimääräiseen vaikeusasteeseen viikolla 4 ja viikolla 12 – naiset, joilla oli kohtu tallella ja joiden viimeisistä kuukautisista oli vähintään 12 kuukautta, sekä naiset, joiden kohtu oli poistettu (Tutkimus 1, osa 1 ja Tutkimus 2, osa 1)

Parametri	Tutkimus 1, osa 1		Tutkimus 2, osa 1	
	Estetroli 14,2 mg	Lumelääke	Estetroli 14,2 mg	Lumelääke
	N=200	N=200	N=185	N=185
VMS-oireiden esiintymistiheys				
Lähtötilanne				
Keskiarvo (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 4				
LS-keskiarvo (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS-keskiarvojen ero vs. lumelääke (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95 % CI	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p-arvo vs. lumelääke	0,0181	-	0,0249	-
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12				
LS-keskiarvo (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS-keskiarvojen ero vs. lumelääke (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95 % CI	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p-arvo vs. lumelääke	0,0002	-	0,0020	-
VMS-oireiden vaikeusaste				
Lähtötilanne				
Keskiarvo (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 4				
LS-keskiarvo (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-keskiarvojen erotus vs. lumelääke (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95 % CI	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p-arvo vs. lumelääke	0,0096	-	0,5901	-
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12				
LS-keskiarvo (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-keskiarvojen erotus vs. lumelääke SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95 % CI	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p-arvo vs. lumelääke	<0,0001	-	0,8533	-

CI: luottamusväli, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötasosta, joka on arvioitu MMRM-mallilla, MMRM: sekamalli toistuville mittauksille, SD: keskihajonta, SE: keskivirhe

Taulukko 3: 18,9 mg:n estetroliannosten vaikutus kohtalaisten ja vaikeiden VMS-oireiden viikoittaiseen esiintymistiheyteen ja keskimääräiseen vaikeusasteeseen viikolla 4 ja viikolla 12 – naiset, joilla oli kohtu tallella ja joiden viimeisistä kuukautisista oli vähintään 12 kuukautta, sekä naiset, joiden kohtu oli poistettu (Tutkimus 1, osa 1 ja Tutkimus 2, osa 1)

Parametri	Tutkimus 1, osa 1		Tutkimus 2, osa 1	
	Estetroli 18,9 mg	Lumelääke	Estetroli 18,9 mg	Lumelääke
	N=197	N=200	N=186	N=185
VMS-oireiden esiintymistiheys				
Lähtötilanne				
Keskiarvo (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 4				
LS-keskiarvo (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS-keskiarvojen ero vs. lumelääke (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95 % CI	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p-arvo vs. lumelääke	0,0002	-	0,0138	-
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12				
LS-keskiarvo (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS-keskiarvojen ero vs. lumelääke (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95 % CI	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
p-arvo vs. lumelääke	<0,00021	-	0,0002	-
VMS-oireiden vaikeusaste				
Lähtötilanne				
Keskiarvo (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 4				
LS-keskiarvo (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-keskiarvojen erotus vs. lumelääke (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95 % CI	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, 0,06)	-
p-arvo vs. lumelääke	0,0022	-	0,0075	-
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12				
LS-keskiarvo (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-keskiarvojen erotus vs. lumelääke SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95 % CI	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, 0,22)	-
p-arvo vs. lumelääke	<0,0001	-	<0,0001	-

CI: luottamusväli, LS keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötasosta, joka on arvioitu MMRM-mallilla, MMRM, sekamalli toistuville mittauksille, SD: keskihajonta, SE: keskivirhe

Kohdun limakalvoon liittyvät turvallisuustiedot

Kohdun limakalvoon liittyvää turvallisuutta arvioitiin 1 vuoden avoimessa tutkimuksessa (Tutkimus 1, osa 2), jossa 346 postmenopausaalista naista, joiden kohtu oli tallella, saivat jatkuvasti 18,9 mg estetrolin ja 100 mg P4:n yhdistelmää. Näistä 325:ltä oli arvioitavissa oleva kohdun limakalvon biopsia 1 vuoden kohdalla. Alaryhmässä, johon kuuluivat naiset, joilla viimeisistä kuukautisista oli kulunut vähintään 12 kuukautta, kohdun limakalvoon liittyvää turvallisuutta arvioitiin 316 naisella, joista 298:ltä oli arvioitavissa oleva kohdun limakalvon biopsia 1 vuoden kohdalla.

Kliinisen tutkimuksen aikana 12 kuukauden kohdalla tai aikaisemmin tapahtuneen tutkimukseen osallistumisen keskeyttämisen yhteydessä otetuissa kohdun limakalvon koepaloissa todettiin yksi endometriumin hyperplasiatapaus ilman atypiaa, eikä yhtään endometriumin hyperplasiastapausta atypian kanssa tai endometriumin syöpätapausta (N = 1/325, 0,3 %; kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli: 0,0–1,7 %). Vähintään 12 kuukautta viimeisistä kuukautisista kohduttomien naisten alaryhmän (n = 298) post-hoc-analyysissä piste-estimaatti oli 0,3 % (2-puolinen 95 %:n luottamusväli: 0,0–1,9 %).

Vuotoihin liittyvät muutokset

Tutkimuksessa 1, osassa 2, yhteensä 853 naista, joilla oli kohtu tallella ja joiden viimeisistä kuukautisista oli vähintään 12 kuukautta, sai 18,9 mg estetrolia yhdessä 100 mg P4-annoksen kanssa enintään 53 viikon ajan. Vuotojen tai tiputteluvuotojen puuttuminen havaittiin 37,8 %:lla naisista hoitokuukausina 10–12. Vuotoa ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi 77,2 %:lla naisista hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana ja 62,2 %:lla hoitokuukausina 10–12.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Estetrol imeytyy nopeasti nielemisen jälkeen. Kun estetrolia annettiin tabletteina 14,2 mg:n ja 18,9 mg:n annoksina, keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa, eli 17,9 ng/ml ja 17,3–20,75 ng/ml, saavutettiin 0,47–0,63 tunnin kuluttua kerta-annoksesta. Estetrolialtistus on samansuuruinen ruokailusta riippumatta. Ruokailu pienentää estetrolin havaitun huippupitoisuuden plasmassa (C_{max}) noin 50 %. Huippupitoisuus saavutetaan nopeammin paasto-olosuhteissa kuin ruokailun jälkeen (mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) on 0,5 tuntia paaston yhteydessä verrattuna 1 tuntiin ruokailun yhteydessä).

Massatasapainotutkimuksen perusteella estetrolin biologiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin vähintään 69 %.

Kun estetrolia annettiin toistuvasti 14,2 mg kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan, mediaani $T_{max,ss}$ oli noin 0,5 tuntia. Vakaa tila (steady state) saavutettiin 6–8 päivän kuluttua. Vakaassa tilassa C_{max} , keskimääräinen pitoisuus ja vähimmäispitoisuus (jännöspitoisuus) plasmassa olivat vastaavasti 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml ja 1,42 ng/ml.

Kun estetrolia annettiin toistuvasti 18,9 mg kerran vuorokaudessa 8 päivän ajan, mediaani $T_{max,ss}$ oli noin 0,5 tuntia. Vakaa tila (steady state) saavutettiin 6–8 päivän kuluttua. Vakaassa tilassa C_{max} , keskimääräinen pitoisuus ja vähimmäispitoisuus (jännöspitoisuus) olivat vastaavasti 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml ja 1,59 ng/ml.

Jakautuminen

Estetrolin farmakokineetiikkaa leimaa nopea jakautumisvaihe. Se jakautuu ja todennäköisesti imeytyy takaisin enterohepaattisen kierron kautta ensimmäisten 18 tunnin aikana suun kautta otetun annoksen jälkeen. Jakautumistilavuus, joka määritettiin 14,2 mg:n suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen, oli suuri, mikä viittaa siihen, että estetrolia jakautuu laajalti kudoksiin.

Estetrolia ei sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Estetrolia sitoutuu kohtalaisesti ihmisen plasman proteiineihin (45,5–50,4 %). Estetrolia jakautuu yhtä suuressa määrin punasoluihin ja plasmaan.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että estetrolia on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssi proteiinin (BCRP) kuljettajien substraatti. On kuitenkin epätodennäköistä, että P-gp:n ja BCRP:n aktiivisuuden vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen anto aiheuttaisi kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia estetrolin kanssa.

Biotransformaatio

Suun kautta annettu estetrolia käy läpi laajan toisen vaiheen metabolian, jossa muodostuu glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteja. Kahdella päämetaboliitilla, estetrolia-3-glukuronidilla ja estetrolia-16-glukuronidilla, ei ole lähes lainkaan estrogeeniaktiivisuutta. UGT2B7 on dominantti UGT-isoentsyymi, joka osallistuu estetrolin biotransformaation suoraan glukuronidiksi. Estetrolille tapahtuu pääosin estrogeenisulfotransferaasin (SULT1E1) aikaansaamaa sulfaatiota.

Eliminaatio

Estetrolin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) havaittiin olevan noin 24 tuntia sekä yksittäisen annoksen jälkeen että vakaassa tilassa.

15 mg [^{14}C]-estetrolia sisältävän oraaliliuoskerta-annoksen jälkeen noin 69 % radioaktiivisuudesta löytyi virtsasta ja 21,9 % ulosteesta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Estetrolin pitoisuuksissa plasmassa ei havaita merkityksellisiä poikkeamia annoslineaarisuudesta kerta-annoksilla 4,7 mg–94,4 mg.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan 6–8 päivän kuluttua. Kun estetrolia annetaan 14,2 mg tai 18,9 mg toistuvasti kerran päivässä, estetrolin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin 16,69 ng/ml ja 19,60 ng/ml, ja ne saavutetaan 0,18–2 tuntia annostelun jälkeen. Keskimääräiset pitoisuudet plasmassa ovat vastaavasti 3,08 ng/ml ja 3,50 ng/ml. Kertyminen on hyvin rajallista, ja päivittäinen käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) on vakaassa tilassa 60 % suurempi kuin yhden annoksen jälkeen, C_{max} :n nousua ei havaittu.

Erityispopulaatioryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa annettiin 18,9 mg:n annos estetrolia suun kautta naisille, joilla oli normaali maksan toiminta, lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A), keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C).

Tutkimustulokset osoittavat, että normaaliin maksafunktioon verrattuna estetrolin C_{max} -suhde oli noin 1,7-kertainen ja AUC_{inf} -suhde noin 1,1-kertainen lievässä maksan vajaatoiminnassa, ja vastaavasti noin 1,9-kertainen ja noin 1-kertainen kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ja noin 5,4-kertainen ja noin 1,9-kertainen vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa, jossa arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta estetrolin farmakokinetiikkaan, annettiin 18,9 mg:n kerta-annos estetrolia suun kautta naisille, joilla oli normaali munuaisten toiminta, lievä munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo ≥ 60 – < 90 ml/min), keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo ≥ 30 – < 60 ml/min) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo < 30 ml/min).

Normaaliin munuaisfunktioon verrattuna estetrolin C_{max} ja AUC_{inf} olivat noin 1,1-kertainen ja 1,7-kertainen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa ja vastaavasti 1,8-kertainen ja 2,3-kertainen keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja 1,5-kertainen ja 2,3-kertainen vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Munuaispuhdistuma (CL_r) laski 20 % niillä, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta; 40 % niillä, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta; ja 71 % niillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali.

Tutkimustulokset viittaavat siihen, että estetrolialtistuksen suurenemisella plasmassa voisi olla kliinistä merkitystä keskivaikean tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan omaavilla henkilöillä verrattuna normaalin munuaisfunktion omaaviin henkilöihin (ks. kohta 4.2).

Muut erityispopulaatioryhmät

Etniset ryhmät

14,2 mg:n kerta-annoksen jälkeisessä estetrolin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja japanilaisten ja valkoihoisten naisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa estetrolilla saadut tulokset viittaavat odotettuihin estrogeenivaikutuksiin. Etenkin lisääntymistoksisuutta koskevissa eläinkokeissa havaittiin sikiötoksisia vaikutuksia, joita pidetään eläinlajispesifisinä.

Estetrolia ei pidetä genotoksisena. On kuitenkin tiedossa, että sukupuolisteroidit voivat hormonaalisen vaikutuksensa vuoksi edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

Ympäristöriskinarviointitutkimukset ovat osoittaneet, että estetroli voi aiheuttaa riskin vesistöille ja pohjavesialueelle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
maissitärkkelys
povidoni K30
magnesiumstearaatti (E 572)

Tabletin päällyste

hypromelloosi (E 464)
hydroksiopropyyliselluloosa (E 463)
talkki (E 553b)
puuvillansiemenöljy, hydrattu
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpinäkyvä PVC-/alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia. Läpipainopakkaukset toimitetaan pahvilaatikoissa, joissa on erillinen säilytyskotelo

Pakkauskoot

28, 84 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/26/2020/004
EU/1/26/2020/005
EU/1/26/2020/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP.KK.VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP.KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit
estetrol

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14,2 mg estetrolia (estetrolimonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

28 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
168 alvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

FYLREVY 14,2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit
estetrol

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. MUUTA

**SÄILYTYSKOTELOSSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SÄILYTYSKOTELO**

Fylrevy

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FYLREVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit
estetrol

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 18,9 mg estetrolia (estetrolimonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

28 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
168 alvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

FYLREVY 18,9 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit
estetrol

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. MUUTA

PARTICULARS TO APPEAR ON ETUI STORAGE CASE

ETUI STORAGE CASE

Fylrevy

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit
FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit
estetroli (estetrol)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä FYLREVVY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FYLREVVY-valmistetta
3. Miten FYLREVVY-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. FYLREVVY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä FYLREVVY on ja mihin sitä käytetään

FYLREVVY on hormonikorvaushoito (HRT). Se sisältää luonnollista estrogeenihormonia, estetrolia. FYLREVVYÄ käytetään:

- vaihdevuosien jälkeen naisille, joiden kohtu on poistettu
- vaihdevuosien jälkeen naisille, joilla on kohtu tallella ja joiden viimeisistä luonnollisista kuukautisista on vähintään 12 kuukautta.

Oireiden lievittämiseen vaihdevuosien jälkeen

Vaihdevuosien aikana naisen kehon tuottaman estrogeenin määrä laskee. Tämä voi aiheuttaa oireita, kuten kasvojen, niskan ja rintakehän kuumotusta ("kuumat aallot"). FYLREVVY lievittää näitä oireita vaihdevuosien jälkeen. Sinulle määrätään FYLREVVY-valmistetta vain, jos oireesi olennaisesti haittaavat päivittäistä elämääsi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FYLREVVY-valmistetta

Sairaushistoria ja säännölliset tarkastukset

Hormonikorvaushoidon käyttöön liittyy riskejä, jotka on otettava huomioon päätettäessä, aloitetaanko lääkevalmisteen käyttö tai jatketaanko sen käyttöä.

Kokemus naisten ennen aikaisten vaihdevuosien (munasarjan vajaatoiminnan tai leikkauksen vuoksi) hoidosta on rajallista. Jos sinulla on ennen aikaiset vaihdevuodet, hormonikorvaushoidon käyttöön liittyvät riskit voivat olla erilaiset. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ennen kuin aloitat (tai aloitat uudelleen) hormonikorvaushoidon, lääkäri kysyy sinulta omasi ja perheesi sairaushistoriasta. Lääkärisi saattaa päättää tehdä fyysisen tutkimuksen. Tähän voi kuulua rintojen tutkimus ja/tai gynekologinen sisätutkimus, jos tarpeen.

Kun olet aloittanut FYLREVVY-valmisteen käytön, sinun tulisi käydä lääkärissä säännöllisissä tarkastuksissa (vähintään kerran vuodessa). Keskustele näiden tarkastusten yhteydessä lääkärin kanssa FYLREVVY-valmisteen käytön jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.

Käy säännöllisessä rintasyövän seulonnassa, lääkärin suositusten mukaisesti.

Älä ota FYLREVVY-valmistetta,

jos jokin seuraavista koskee sinua. Ellet ole varma siitä, koskeeko jokin seuraavista sinua, **keskustele asiasta lääkärin kanssa** ennen kuin aloitat FYLREVVY-valmisteen käytön.

Älä ota FYLREVVY-valmistetta:

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) **estetrolille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tai on koskaan ollut **rintasyöpä**, tai jos epäillään sitä
- jos sinulla on **estrogenistä riippuvainen syöpä**, kuten kohdun limakalvon syöpä (endometrium), tai jos epäillään sitä
- jos sinulla on **selittämätöntä emättimen verenvuotoa**
- jos sinulla on hoitamaton **kohdun limakalvon liikakasvu**
- jos sinulla on tai on koskaan ollut **veritulppa laskimossa** (tromboosi), esimerkiksi jalassa (syvä laskimotromboosi) tai keuhkoissa (keuhkoembolia)
- jos sinulla on **veren hyytymishäiriö** (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos)
- jos sinulla on tai on äskettäin ollut valtimotukoksen aiheuttava sairaus, kuten **sydänkohtaus, aivohalvaus tai rasisusrintakipu (angina pectoris)**
- jos sinulla on tai on koskaan ollut **maksasairaus**, eikä maksan toiminta ole palautunut normaaliksi
- jos sinulla on harvinainen verisairaus, "porfyria", joka periytyy suvussa (perinnöllinen).

Jos jokin yllä mainituista tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa FYLREVVY-valmisteen käytön aikana, lopeta lääkevalmisteen ottaminen heti, ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat FYLREVVY-valmistetta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut jokin seuraavista ongelmista ennen hoidon aloittamista, sillä ne voivat palata tai pahentua FYLREVVY-hoidon aikana. Jos näin on, sinun tulisi käydä lääkärin tarkastuksissa tavallista useammin:

- kohdun sisäiset myoomat
- kohdun limakalvon kasvu kohdun ulkopuolella (endometriooosi) tai aikaisempi kohdun limakalvon liikakasvu (endometriumin hyperplasia)
- suurentunut veritulppien riski (ks. "Veritulppa laskimossa (tromboosi)")
- kohonnut riski sairastua estrogeniriippuvaiseen syöpään (esimerkiksi jos äidillä, sisarella tai isoäidillä on ollut rintasyöpä)
- korkea verenpaine
- maksasairaus, kuten hyvänlaatuinen maksakasvain
- diabetes
- sappikivet
- migreeni tai vaikeat päänsäryt
- immuunijärjestelmän sairaus, joka vaikuttaa useisiin elimiin (systeminen lupus erythematosus, SLE)
- epilepsia
- astma
- korvan tärykalvoon ja kuuloon vaikuttava sairaus (otoskleroosi)
- hyvin korkea veren rasvapitoisuus (triglyseridit)
- nesteen kertyminen elimistöön sydän- tai munuaisongelmien vuoksi
- perinnöllinen tai hankinnainen angioedeema (ihoalueen tai limakalvon turvotus).

Lopeta FYLREVVY-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon

jos huomaat jonkin seuraavista oireista hormonikorvaushoitoa käyttäessäsi:

- jokin ”Älä ota FYLREVVY-valmistetta” -osiossa mainituista asioista
 - ihon tai silmänvalkuaisten kellastuminen (keltaisuus). Nämä voivat olla maksasairauden merkkejä.
 - turvonneet kasvat, kieli ja/tai kurkku ja/tai nielemisvaikeudet tai nokkosihottuma, sekä hengitysvaikeudet, jotka viittaavat angioedeemaan
 - suuri verenpaineen nousu (oireina voivat olla päänsärky, väsymys, huimaus)
 - migreenin kaltaisia päänsärkyjä, jotka ilmenevät ensimmäistä kertaa
 - tulet raskaaksi
 - huomaat verisuonitukoksen merkkejä, kuten:
 - jalkojen kivulias turvotus ja punoitus
 - äkillinen rintakipu
 - hengitysvaikeudet
- Lisätietoja löytyy kohdasta ”Veritulppa laskimossa (tromboosi)”.

Huomautus: FYLREVVY ei ole ehkäisyvalmiste. Jos viimeisistä kuukautisistasi on kulunut alle 12 kuukautta tai olet alle 50-vuotias, saatat edelleen tarvita lisäehkäisyä raskauden ehkäisemiseksi. Kysy neuvoja lääkäriltä.

Hormonikorvaushoito ja syöpä

Kohdun limakalvon liikakasvu ja kohdun limakalvosyöpä

Pelkkä estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito lisää kohdun limakalvon liikakasvun ja kohdun limakalvosyövän riskiä.

Progestiinin (keltarauhashormonin) ottaminen estrogeenin lisäksi vähintään 12 päivän ajan jokaisessa 28 päivän kierrossa suojaa sinua tältä lisäriskiltä. Siksi lääkäri tulee määräämään sinulle erillisen progestiini-valmisteen, jos sinulla on vielä kohtu. Jos sinulta on poistettu kohtu, keskustele lääkärin kanssa, voitko käyttää tätä lääkevalmistettä turvallisesti ilman progestiinilisää.

Kohdun limakalvosyöpä todetaan keskimäärin viidellä tuhannesta, 50–65-vuotiaasta naisesta, jolla on kohtu tallella ja joka ei käytä hormonikorvaushoitoa.

50–65-vuotiaista naisista, joilla on vielä kohtu tallella ja jotka käyttävät pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa, 10–60 naisella tuhannesta (riippuen käytetystä annoksesta ja lääkkeen käytön kestosta) todetaan kohdun limakalvosyöpä (eli 5–55 lisätapausta).

FYLREVVY sisältää suuremman annoksen estrogeeneja kuin muut pelkästään estrogeenia sisältävät hormonikorvaushoitovalmisteet. Kohdun limakalvosyövän riskiä progestiinin kanssa käytettäessä ei tunneta.

Rintasyöpä

Tutkimustulokset osoittavat, että estrogeenin ja progestageenin yhdistelmähoito tai pelkkää estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito lisäävät rintasyöpään sairastumisen riskiä. Riskin suureneminen riippuu siitä, kuinka pitkään hormonikorvaushoitoa käytetään. Kohonnut riski ilmenee kolmen vuoden käytön aikana. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen kohonnut riski pienenee ajan myötä, mutta jos hormonikorvaushoitoa on käytetty yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Vertailu

50–54-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, keskimäärin 13–17 naisella tuhannesta todetaan rintasyöpä viiden vuoden ajanjaksolla.

50 vuotta täyttäneistä naisista, jotka alkavat käyttää vain estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ja käyttävät sitä viiden vuoden ajan, rintasyöpä diagnosoidaan 16–17 naisella tuhannesta käyttäjästä (eli 0–3 lisätapausta).

50 vuotta täyttäneistä naisista, jotka aloittavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmäkorvaushoidon ja käyttävät sitä 5 vuoden ajan, rintasyöpä diagnosoidaan 21 naisella tuhannesta käyttäjästä (eli 4–8 lisätapausta).

50–59-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, keskimäärin 27 naisella tuhannesta todetaan rintasyöpä 10 vuoden ajanjaksolla.

50 vuotta täyttäneistä naisista, jotka alkavat käyttää vain estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ja käyttävät sitä 10 vuoden ajan, 34 naisella tuhannesta käyttäjästä todetaan rintasyöpä (eli 7 lisätapausta)

50 vuotta täyttäneistä naisista, jotka alkavat käyttää estrogeenia ja progestiinia sisältävää hormonikorvaushoitoa ja käyttävät sitä 10 vuoden ajan, 48 naisella tuhannesta käyttäjästä todetaan rintasyöpä (eli 21 lisätapausta).

Tarkista rintasi säännöllisesti. Käy lääkärissä, jos huomaat muutoksia, kuten:

- kuoppia iholla
- nännimuutoksia
- silmin tai käsin havaittavat kyhmyt.

Lisäksi sinua kehoitetaan käymään rintasyöpäseulonnassa, kun sellaista tarjotaan.

Rintasyöpäseulonnassa on tärkeää, että kerrot kuvausta suorittavalle sairaanhoitajalle/terveydenhuollon ammattilaiselle, että käytät hormonikorvaushoitoa, sillä tämä lääke voi lisätä rintojen tiiviyttä ja siten vaikuttaa mammografian tulokseen. Kun rintakudoksen tiiviys kasvaa, mammografia ei välttämättä havaitse kaikkia kyhmyjä.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on harvinainen – huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on yhdistetty hieman suurentunut munasarjasyövän riski.

Munasarjasyövän riski vaihtelee iän mukaan. Munasarjasyöpä diagnosoidaan esimerkiksi 5 vuoden ajanjaksolla 50–54-vuotiaista naisista, jotka eivät ole saaneet hormonikorvaushoitoa, keskimäärin 2 naisella 1 000:sta. Naisilla, jotka ovat saaneet hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, todetaan noin 3 tapausta 1 000:a käyttäjää kohden (eli noin yksi lisätapaus).

Hormonikorvaushoidon vaikutus sydämeen ja verenkiertoon

Veritulppa laskimossa (tromboosi)

Laskimoveritulppien riski on noin 1,3–3 kertaa suurempi hormonikorvaushoidon käyttäjillä kuin ei-käyttäjillä, erityisesti ensimmäisen hoitovuoden aikana.

Veritulppa voi olla vakava, ja kulkeutuessaan keuhkoihin se voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, pyörtymistä tai jopa kuoleman.

Veritulppien riskiä suurentavat ikääntyminen ja alla luetellut seikat. Kerro lääkärille, jos jokin näistä tilanteista koskee sinua:

- et pysty kävelemään pitkään aikaan suuren leikkauksen, vamman tai sairauden vuoksi (katso myös kohta 3, ”Jos tarvitset leikkauksen”)
- olet vakavasti ylipainoinen (BMI >30 kg/m²)
- sinulla on jokin veren hyytymishäiriö, joka vaatii pitkäaikaista veren hyytymistä estävää hoitoa
- jollakin lähisukulaisellasi on ollut veritulppa jalassa, keuhkoissa tai jossakin muussa elimessä
- sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE)

- sinulla on syöpä.

Veritulpan merkkejä, katso "Lopeta FYLREVY-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon".

Vertailu

50-vuotiaista naisista, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, keskimäärin 4–7 naista tuhannesta odotetaan kokevan veritulpan viiden vuoden ajanjaksona.

50-vuotiailla naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoitoa yli viisi vuotta, veritulppariski on 9–12 tapausta 1 000 käyttäjää kohden (eli 5 lisätapausta).

50-vuotiailla naisilla, joilta kohtu on poistettu ja jotka ovat käyttäneet pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa yli viisi vuotta, veritulppariski on 5–8 tapausta 1 000 käyttäjää kohden (eli 1 lisätapaus).

Sydänsairaus (sydänkohtaus)

Hormonikorvaushoidon ei ole osoitettu estävän sydäninfarktia.

Yli 60-vuotiaat naiset, jotka käyttävät estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoitoa, sairastuvat hieman todennäköisemmin sydänsairauksiin kuin ne, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa.

Naisilla, joilta kohtu on poistettu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeenia sisältävää hoitoa, sydänsairauksien riski ei kasva.

Aivohalvaus

Aivohalvauksen riski on noin 1,5 kertaa suurempi hormonikorvaushoidon käyttäjillä kuin ei-käyttäjillä. Hormonikorvaushoidon käytöstä johtuvien ylimääräisten aivohalvaustapausten määrä kasvaa iän myötä.

Vertailu

Kun tarkastellaan 50-vuotiaita naisia, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, keskimäärin 8 naisen tuhannesta odotetaan kokevan aivohalvauksen viiden vuoden aikana. 50-vuotiailla naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa, aivohalvausriski on 11 tapausta tuhannesta käyttäjästä viiden vuoden aikana (eli 3 lisätapausta).

Muut tilat

Hormonikorvaushoito ei estä muistin heikkenemistä. On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että muistin heikkenemisen riski olisi suurentunut naisilla, jotka aloittavat hormonikorvaushoidon käytön 65 ikävuoden jälkeen. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Lapset ja nuoret

Lasten ja nuorten ei tule käyttää FYLREVY-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja FYLREVY

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä ostettavat lääkkeet, rohdosvalmisteet ja luontaistuotteet.

Jotkut lääkkeet saattavat vaikuttaa joidenkin hormonikorvaushoitojen tehoon. FYLREVY-valmisteen osalta riski yhteisvaikutuksille muiden lääkkeiden kanssa on pieni.

Hormonikorvaushoito voi vaikuttaa siihen, miten tietyt muut lääkkeet vaikuttavat:

- hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitetut lääkkeet (kuten seuraavat yhdistelmähoidot: ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri ribaviriinilla tai ilman,

glekapreviiri/pibrentasviiri tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri) voivat nostaa maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tuloksia (maksan alaniiniaminotransferaasin (ALT) nousu) naisilla, jotka käyttävät etinyyliestradiolia sisältäviä yhdistelmäehkäisyvalmisteita. FYLREVVY sisältää estetrolia etinyyliestradiolin sijaan. Ei ole tiedossa, nouseeko maksan ALT-entsyymiarvo, kun FYLREVVY-valmistetta käytetään samanaikaisesti hepatiitti C -yhdistelmähoidon kanssa.

Laboratoriokokeet

Jos sinulta on tarpeen ottaa verikokeita, kerro lääkärille tai laboratorionhenkilökunnalle, että käytät FYLREVVY-valmistetta, sillä tämä lääke voi vaikuttaa joidenkin testien tuloksiin.

FYLREVVY ruuan ja juoman kanssa

FYLREVVY-valmisteen voi ottaa sekä ruoan kanssa että ilman ateriaa, ja tarvittaessa pienen vesimäärän kera.

Raskaus ja imetys

FYLREVVY on tarkoitettu vain vaihdevuosi-ikäisille naisille. Jos tulet raskaaksi, lopeta FYLREVVY-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

FYLREVVY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

FYLREVVY sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että sinulla on sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten FYLREVVY-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkärisi tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri pyrkii määräämään pienimmän mahdollisen annoksen mahdollisimman lyhyeksi ajaksi. Naisilla, joilla ei ole kohtua, tulee käyttää FYLREVVY 18,9 mg -valmistetta.

Keskustele lääkärin kanssa, jos koet, että annos on liian vahva tai heikko.

Ota yksi tabletti suunnilleen samaan aikaan joka päivä, tarvittaessa pienen vesimäärän kera. Valmisteen jatkuva otto on suositeltavaa.

Naiset, joilla on kohtu tallella, voivat kokea epäsäännöllistä emätinverenvuotoa tai tiputtelua (minimaalinen verenvuoto, joka vaatii korkeintaan yhden tamponin) FYLREVVY-valmisteen käytön aikana, pääasiassa hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Jos emätinverenvuotoa jatkuu pidempään tai se on runsasta, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on vielä kohtu tallella, FYLREVVY-lääke on jatkuvasti otettava yhdessä lääkärin määräämän progestiini-valmisteen kanssa.

Jos otat enemmän FYLREVVY-valmistetta kuin sinun pitäisi

Liian monen FYLREVVY-tabletin ottamisen jälkeen ei ole raportoitu vakavia haittavaikutuksia. Jos otat useita FYLREVVY-tabletteja yhtä aikaa, saatat tuntea olosi pahoinvoivaksi, tuntea alavatsakipua tai nännikipua, oksentaa tai saada emätinverenvuodon. Jos olet ottanut liian monta FYLREVVY-tablettia tai huomaat, että lapsi on ottanut niitä, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa FYLREVVY-valmistetta

Jos unohdat ottaa tabletin tavalliseen aikaan, se tulisi ottaa mahdollisimman pian. Jos yli 12 tuntia on kulunut, älä ota unohtunutta tablettia, vaan ota seuraava tabletti tavalliseen aikaan. Älä ota ylimääräistä tablettia korvaamaan unohtettua annosta.

Unohtetut tabletit voivat lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon riskiä naisilla, joilla on kohtu.

Jos lopetat FYLREVVY-valmisteen otton

Voit lopettaa FYLREVVY-valmisteen käytön milloin tahansa. Sinun kannattaa keskustella lääkärin kanssa ennen kuin lopetat FYLREVVY-valmisteen käytön.

Jos tarvitset leikkauksen

Jos olet menossa leikkaustoimenpiteeseen, kerro kirurgille, että käytät FYLREVVY-valmistetta. Saatat joutua lopettamaan FYLREVVY-valmisteen käytön noin 4–6 viikkoa ennen leikkausta veritulppariskin pienentämiseksi (ks. kohta 2, ”Veritulppa laskimossa”). Kysy lääkäriltä, milloin voit aloittaa FYLREVVY-valmisteen käytön uudelleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoidaan useammin hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla kuin naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa:

- rintasyöpä
- kohdun limakalvon epänormaali kasvu tai syöpä (endometriumin hyperplasia tai syöpä)
- munasarjasyöpä
- laskimotukos jalassa tai keuhkoissa (laskimotromboembolia)
- sydänsairaudet
- aivohalvaus
- mahdollinen muistin heikkeneminen, jos hormonikorvaushoito aloitetaan yli 65-vuotiaana.

Estetrolia sisältävästä hormonikorvaushoidosta ei ole kokemusta.

Lisätietoja näistä haittavaikutuksista löytyy kohdasta 2.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu FYLREVVY-valmisteen käytön aikana:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- emätinverenvuoto
- kohdun limakalvon paksuuntuminen (kohdun limakalvon liikakasvu).

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- emättimen sienitulehdus (kandidiaasi)
- kohdun hyvänlaatuisen kasvain (kohdun leiomyooma)
- huimaus
- alavatsakipu
- vatsakipu
- turvotus
- pahoinvointi
- ummetus
- kipu käsissä tai jaloissa (raajakipu)
- kohdun limakalvon epänormaali kasvu (häiriintynyt proliferatiivinen endometrium)
- kipu rinnoissa
- arat rinnat
- nännikipu

- kohdun supistukset
- emätinvuoto
- kutiseva vulva tai emätin (vulvovaginaalinen kutina)
- uupumus (astenia)
- painon nousu.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- haitallinen veritulppa laskimossa, esimerkiksi
 - jalassa tai jalkaterässä (syvä laskimotukos)
 - keuhkoissa (eli keuhkoembolia)
- kutiseva ihottuma (urtikaria)
- kohdun limakalvon liiallinen paksuuntuminen (endometriumin hyperplasia)
- polyypit (pienet kasvaimet) kohdussa
- kohdun limakalvo (endometrium) kasvaa kohdun lihaskerrokseen (adenomyoosi)
- kyhmyt rinnoissa
- turvonneet rinnat
- nesterakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- turvotus käsissä tai jaloissa (ääreisosien turvotus).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu muiden hormonikorvaushoitojen yhteydessä:

- sappirakon sairaus
- erilaiset ihosairaudet:
 - ihon värimuutokset, erityisesti kasvojen tai kaulan alueella, joita kutsutaan maksaläiskiksi (kloasma)
 - kivuliaat, punoittavat ihokyhmyt (erythema nodosum)
 - ihottuma, joka ilmenee maalitaulun muotoisena punoituksena tai haavaumina (erythema multiforme).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. FYLREVVY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä FYLREVVY sisältää

- Vaikuttava aine on estetroli.

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14,2 mg estetrolia (estetrolimonohydrattina).

FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 18,9 mg estetrolia (estetrolimonohydrattina).

- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti (ks. kohta 2, ”FYLREVVY sisältää laktoosia and natriumia”), maissitärkkelys, povidoni K30, magnesiumstearaatti (E 572).
Tabletin päällyste: hypromelloosi (E 464), hydroksipropyyliselluloosa (E 463), talkki (E 553b), hydrattu puuvillansiemenöljy, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

FYLREVVY 14,2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kalvopäällysteiset tabletit ovat oranssin värisiä, läpimitaltaan 6 mm, pyöreitä, kaksoiskuperia, ja niissä on pisananmuotoinen kaiverrus toisella puolella.

FYLREVVY 18,9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisen värisiä, läpimitaltaan 6 mm, pyöreitä, kaksoiskuperia, ja niissä on pisananmuotoinen kaiverrus toisella puolella.

FYLREVVY toimitetaan läpinäkyvissä PVC/alumiiniläpipainolevyissä, joista jokainen sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia. Läpipainolevy(t) pakataan pahvikoteloon, joka sisältää myös säilytyskotelon.

Pakkauskoot: 28, 84 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {PP.KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>