

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

FYLREVVY 14,2 mg filmom obložene tablete

FYLREVVY 18,9 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

FYLREVVY 14,2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14,2 mg estetrola (u obliku estetrol hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 42,9 mg laktoze hidrata.

FYLREVVY 18,9 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 18,9 mg estetrola (u obliku estetrol hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,9 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

FYLREVVY 14,2 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta je narančasta, promjera 6 mm, okrugla, bikonveksna, koja s jedne strane ima utisnut logotip u obliku kapljice.

FYLREVVY 18,9 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta je žuta, promjera 6 mm, okrugla, bikonveksna, koja s jedne strane ima utisnut logotip u obliku kapljice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) za liječenje simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi kojima je učinjena histerektomija.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) za liječenje simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi kojima nije učinjena histerektomija, a kod kojih je prošlo najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije.

4.2 Doziranje i način primjene

FYLREVVY je lijek koji sadrži samo estrogen.

Doziranje

Jedna tableta treba se uzimati peroralno jednom dnevno, približno u isto vrijeme, s hranom ili bez hrane te, po potrebi, s malom količinom vode.

Preporučuje se kontinuirana primjena.

Za započinjanje i nastavak liječenja simptoma postmenopauze treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti također dio 4.4).

Žene s maternicom

Liječenje treba započeti s lijekom FYLREVVY 14,2 mg. Ako odgovor na liječenje u smislu ublažavanja simptoma nije zadovoljavajući, doza se može povećati na FYLREVVY 18,9 mg.

Progestagen odobren za primjenu u kombinaciji s estrogenskim liječenjem treba se koristiti kao dodatna terapija kontinuirano.

Žene bez maternice (nakon histerektomije)

Doza treba biti FYLREVVY 18,9 mg.

Osim u slučaju prethodno dijagnosticirane endometrioze, ne preporučuje se dodatna terapija progestagenom u žena bez maternice.

Započinjanje ili promjena liječenja

U žena koje ne uzimaju HNL ili u žena koje prelaze s estrogenskog HNL-a ili s kontinuiranog kombiniranog HNL-a, liječenje se može započeti bilo kojeg prikladnog dana. U žena koje prelaze s cikličkog ili sekvencijalnog HNL-a, liječenje treba započeti dan nakon završetka prethodnog režima.

Što učiniti u slučaju propuštanja tableta

Ako je tableta propuštena, treba je uzeti što je prije moguće. Ako je prošlo više od 12 sati, liječenje treba nastaviti sljedećom tabletom bez uzimanja propuštene tablete.

Propuštene tablete mogu povećati vjerojatnost pojave probojnog krvarenja ili točkastog krvarenja u žena s maternicom.

Oštećenje funkcije jetre

Estetrol je kontraindiciran u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalu (vidjeti dio 4.3).

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Estetrol se ne preporučuje u žena s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene estetrola u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju hormonskog nadomjesnog liječenja za simptome nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost estetrola nisu ispitivane kod žena koje započinju liječenje starijih od 65 godina.

Nije moguće dati preporuku za doziranje za ovu populaciju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na karcinom dojke;
- dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na zloćudne tumore ovisne o estrogenu (primjerice, rak endometrija);
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje;
- neliječena hiperplazija endometrija;
- prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija);
- dijagnosticirani trombofilijski poremećaji (primjerice, deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4);
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (primjerice, angina, infarkt miokarda);
- prisutnost ili anamneza teške bolesti jetre, sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalu;
- porfirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Postotak vaginalnog krvarenja iznosio je 66,8 %, a neurednog proliferativnog endometrija 5,4 % u pivotalnom ispitivanju faze 3 u žena bez histerektomije kod kojih je prošlo najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije, liječenih estetrolom 18,9 mg u kontinuiranoj kombinaciji s progesteronom (P4) 100 mg (vidjeti također dio 4.8). Mogu se primijeniti više doze P4 ili drugi progestagen odobren za primjenu u kombinaciji s estrogenom liječenjem; međutim, podaci o sigurnosti i podnošljivosti u kombinaciji s estetrolom nisu dostupni.

Za liječenje simptoma postmenopauze, estetrol se smije započeti samo u slučaju simptoma koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima potrebno je najmanje jednom godišnje pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika, a HNL se smije nastaviti samo dok je korist veća od rizika.

Dokazi o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze su ograničeni. Međutim, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene može biti povoljniji nego za starije žene.

Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovnog uvođenja HNL-a potrebno je uzeti potpunu osobnu i obiteljsku anamnezu. Liječnički pregled (uključujući pregled zdjelčnih organa i pregled dojki) mora se provoditi vodeći računa o tome, kao i kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se periodični kontrolni pregledi, čija se učestalost i vrsta pregleda prilagođavaju svakoj ženi zasebno. Ženama treba savjetovati koje promjene na dojkama trebaju prijaviti liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti „Rak dojke” u nastavku). Dijagnostičke pretrage, uključujući odgovarajuće metode prikaza, primjerice mamografija, treba provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira, prilagođenima kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu se mora pomno nadzirati. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja estetrolom, a to se osobito odnosi na:

- lejomiom (fibroidi maternice) ili endometriozu;
- čimbenike rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku);
- čimbenike rizika za tumore ovisne o estrogenu, primjerice, nasljednost u prvom stupnju za karcinom dojke;
- hipertenziju;
- bolesti jetre (primjerice, adenom jetre);
- šećernu bolest sa krvožilnim komplikacijama ili bez njih;
- kolelitijazu;
- migrenu ili (jaku) glavobolju;
- sistemski eritemski lupus;
- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku);
- epilepsiju;
- astmu;
- otoskleroza.

Razlozi za trenutani prekid liječenja

Terapiju treba prekinuti ako se utvrdi kontraindikacija te u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre;
- znatan porast krvnog tlaka;
- nova pojava glavobolje migrenskog tipa;
- trudnoća.

Hiperplazija endometrija i karcinom

U žena s očuvanom maternicom dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije endometrija i karcinoma. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija u žena koje uzimaju samo estrogene je od 2 do 12 puta veće nego u žena koje ne uzimaju te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prekida liječenja rizik može ostati povišen najmanje 10 godina.

Dodavanje progestagena u kontinuiranoj kombiniranoj terapiji estrogen–progestagen u žena bez histerektomije sprječava povećani rizik povezan s HNL-om sa samim estrogenom.

Probojno krvarenje i točkasto krvarenje mogu nastupiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Ako se probojno krvarenje ili točkasto krvarenje pojavi nakon određenog vremena tijekom terapije ili se nastavi nakon prekida liječenja, potrebno je ispitati razlog tome, pri čemu će možda biti potrebna biopsija endometrija kako bi se isključila zloćudna bolest endometrija.

Neoponirana stimulacija estrogenima može dovesti do premaligne ili maligne transformacije u preostalim žarištima endometrioze. Stoga se dodavanje progestagena nadomjesnom liječenju estrogenom treba razmotriti kod žena koje su podvrgnute histerektomiji zbog endometrioze, ako je poznato da imaju rezidualnu endometriozu.

Rak dojke

Sveukupni dokazi upućuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju kombiniranu terapiju estrogen–progestagen ili HNL sa samim estrogenom, pri čemu rizik ovisi o trajanju primjene HNL-a.

Terapija samo estrogenima

Ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (engl. *Women's Health Initiative*, WHI) nije pokazalo povećanje rizika od karcinoma dojke u žena kod kojih je učinjena histerektomija, koje su primale HNL sa samim estrogenom. Opservacijska ispitivanja uglavnom su pokazala malo povećanje rizika dijagnosticiranja raka dojke, koje je znatno niže nego u žena koje koriste kombinaciju estrogen–progestagen (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida liječenja povećani rizik s vremenom postupno smanjivati, a vrijeme potrebno za povratak na početnu razinu ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada je HNL primjenjivan dulje od 5 godina, rizik može potrajati 10 godina ili dulje.

HNL, osobito liječenje kombinacijom estrogen–progestagen, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika znatno je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike metaanalize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju HNL koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena, što postaje vidljivo unutar 5 godina primjene te se s vremenom smanjuje nakon prekida liječenja.

Neka druga ispitivanja, uključujući ispitivanje WHI, upućuju na to da primjena kombiniranog HNL može biti povezana sa sličnim ili nešto manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je tijekom prve godine primjene HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s poznatim trombofilijским stanjima imaju povećani rizik od VTE-a, a HNL može dodatno povećati taj rizik. Stoga je HNL kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati čimbenici rizika za VTE uključuju: primjenu estrogena, stariju dob, veliku operaciju, dugotrajnu imobilizaciju, pretilost (indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m²), trudnoću/razdoblje nakon porođaja, sistemski eritemski lupus (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena u VTE.

Kao i u svih bolesnika nakon operacije, potrebno je razmotriti profilaktičke mjere za sprječavanje VTE-a nakon operacije. Kad se očekuje dugotrajna imobilizacija nakon elektivnog operacijskog zahvata, preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana ranije. Liječenje se ne smije ponovno započeti dok žena nije potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je imao trombozu u mlađoj dobi, može se ponuditi probir nakon pomnog savjetovanja vezanog za ograničenja probira (samo dio trombofilijских poremećaja utvrđuje se probirom). Ako se utvrdi trombofilni poremećaj koji se pojavljuje zajedno s trombozom u članova obitelji ili ako je poremećaj težak (primjerice, deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja), HNL je kontraindicirano.

Žene koje već uzimaju kroničnu antikoagulantnu terapiju trebaju pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika primjene HNL-a.

Ako VTE nastupi nakon početka HNL-a, liječenje treba trajno prekinuti. Bolesnice treba uputiti da se odmah jave liječniku ako primijete moguće tromboembolijske simptome (primjerice, bolno oticanje noge, iznenadnu bol u prsnom košu, dispneju).

Koronarna arterijska bolest (engl. *Coronary artery disease*, CAD)

Nema dokaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja o zaštiti od infarkta miokarda u žena koje imaju ili nemaju CAD, a koje su primale HNL s kombinacijom estrogen-progestagen ili samim estrogenom.

Terapija samo estrogenom

Podaci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja nisu pokazali povećani rizik od koronarne arterijske bolesti u žena kod kojih je učinjena histerektomija koje su primale terapiju samo estrogenom.

Ishemijski moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogen-progestagen i samim estrogenom povezano je s porastom rizika od ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Relativni rizik ne mijenja se s godinama ili vremenom proteklim od menopauze. Međutim, budući da osnovni rizik od moždanog udara snažno ovisi o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje koriste HNL povećava se s dobi (vidjeti dio 4.8).

Ostala stanja

Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine pa se stoga bolesnice s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom mora pomno nadzirati.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom treba pomno pratiti tijekom liječenja nadomjescima estrogena ili tijekom hormonskog nadomjesnog liječenja, budući da su u ovom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi koji dovode do pankreatitisa kod liječenja estrogenom.

Exogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroidne hormone (engl. *thyroid binding globulin*, TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u cirkulaciji izmjerenih kao jod vezan za proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI), razina tiroksina (T4) (izmjenog u koloni ili radioimunološkim testom) ili razine trijodtironina (T3) (izmjenog radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezujući proteini mogu biti povišeni u serumu, kao što su globulin koji veže kortikosteroide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG) i globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida, odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-1 antitripsin, ceruloplazmin).

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje određeni dokazi o povećanom riziku od vjerojatne demencije kod žena koje započnu uzimati kontinuirano kombinirano ili samo estrogensko hormonsko nadomjesno liječenje nakon dobi od 65 godina.

Povišenje alanin-aminotransferaze (ALT)

Tijekom kliničkih ispitivanja kod bolesnica liječenih zbog infekcije virusom hepatitisa C (engl. *hepatitis C virus*, HCV) kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom i dasabuvirom, s ribavirinom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK). Dodatno, povišenja ALT-a zabilježena su i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile lijekove s etinilestradiolom, poput KHK.

Žene koje koriste lijekove koji sadrže druge estrogene osim etinilestradiola, kao što je estradiol, u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom i dasabuvirom, s ribavirinom ili bez njega, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale estrogene. Međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni

sa sljedećim kombiniranim terapijskim režimima: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ribavirinom ili bez njega, glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir. Vidjeti dio 4.5.

Pomoćne tvari

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na estetrol

Estetrol se pretežno glukuronidira putem enzima UDP-glukuronoziltransferaze (engl. *UDP-glucuronosyltransferase*, UGT) 2B7. Nije uočena klinički značajna interakcija između estetrola i jakog inhibitora UGT-a, valproatne kiseline.

Citokrom P450 (engl. *Cytochrome P450*, CYP450) enzimi nemaju značajnu ulogu u metabolizmu estetrola. Stoga interakcija estetrola s tvarima za koje je poznato da induciraju ili inhibiraju CYP450 enzime nije vjerojatna.

Učinci estetrola na druge lijekove

Na temelju *in vitro* ispitivanja inhibicije, interakcija estetrola s metabolizmom drugih djelatnih tvari nije vjerojatna.

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom i dasabuvirom, s ribavirinom ili bez njega, povišenja ALT-a veća od 5 puta iznad GGN bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Dodatno, povišenja ALT-a zabilježena su i pri primjeni glekaprevira/pibrentasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira u žena koje su uzimale lijekove s etinilestradiolom, poput KHK.

Žene koje su uzimale lijekove koji sadrže estrogene različite od etinilestradiola, kao što je estradiol, u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom i dasabuvirom, s ribavirinom ili bez njega, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale estrogene. Međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni sa sljedećim kombiniranim terapijskim režimima: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, s ribavirinom ili bez njega, glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

FYLREVVY nije indiciran tijekom trudnoće. Ako se trudnoća dogodi tijekom liječenja, liječenje se mora odmah prekinuti.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). S obzirom na iskustvo s primjenom u životinja, ne mogu se isključiti štetni učinci uzrokovani hormonskom aktivnošću djelatnih tvari.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja važnih za nenamjernu izloženost fetusa estrogenima ne ukazuju na teratogene ili fetotoksične učinke.

Dojenje

FYLREVV nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

FYLREVV nije indiciran kod žena reproduktivne dobi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

FYLREVV ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u žena u postmenopauzi bez histerektomije, s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije, koje su bile izložene estetrolu u kombinaciji s progesteronom, uključivale su zadebljanje endometrija (> 4 mm, 71,3 %), vaginalno krvarenje (66,8 %) i poremećeni proliferativni endometrij (5,4 %). Ostale najčešće prijavljene nuspojave u žena s maternicom ili bez nje bile su osjetljivost dojki (8,7 %) i bol u dojkama (5,6 %). Osim nuspojava povezanih s maternicom, nisu uočene druge razlike u sigurnosnom profilu između žena sa s maternicom ili bez nje.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost estetrola procijenjena je u jednom kliničkom ispitivanju faze 2 i u dva klinička ispitivanja faze 3 (Ispitivanje 1 i Ispitivanje 2), koja su uključila ukupno 2606 žena u postmenopauzi (1290 žena liječeno je samo estetrolom u dozi od 14,2 mg ili 18,9 mg, 463 žene primale su placebo, a 853 žene s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije liječene su kontinuiranom kombinacijom estetrola 18,9 mg i progesterona P4 100 mg).

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u Tablici 1 te su poredane prema učestalosti i klasifikaciji prema organskim sustavima. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		vulvovaginalna kandidijaza	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		lejomiom maternice	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica	

Krvožilni poremećaji			venska tromboembolija
Poremećaji probavnog sustava		bol u donjem dijelu abdomena ^a , bol u abdomenu, distenzija abdomena mučnina, konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u ekstremitetu	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vaginalno krvarenje ^b , zadebljanje endometrija	poremećeni proliferativni endometrij, bol u dojka, osjetljivost dojki, bol u bradavicama, spazam maternice, vaginalni iscjedak, vulvovaginalni pruritus	hiperplazija endometrija, polip endometrija ^c , adenomioza, masa u dojci ^d , oticanje dojki ^e , cista jajnika
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija	periferno oticanje
Pretrage		povećana tjelesna težina	

^a uključuje bol u zdjelici

^b uključuje krvarenje u maternici i intermenstruacijsko krvarenje

^c uključuje polip cerviksa i polip maternice

^d uključuje filoidni tumor, cistu dojke i abnormalni nalaz na snimci dojke

^e uključuje povećanje dojki i nabreklost dojki

Opis odabranih nuspojava

Rizik od raka dojke

- U žena koje uzimaju kombiniranu terapiju estrogen–progesteron dulje od 5 godina zabilježen je do 2 puta veći rizik od dijagnosticiranja raka dojke.
- Povećani rizik u žena koje uzimaju samo estrogensku terapiju niži je nego u korisnica kombinirane estrogensko–progesteronske terapije.
- Stupanj rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4).
- Procjene apsolutnog rizika, temeljene na rezultatima najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (WHI ispitivanje) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja, prikazane su u nastavku.

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene u žena s ITM-om 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (godine)	Incidencija na 1000 žena koje nikada nisu koristile HNL tijekom 5 godina (50–54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 5 godina
samo estrogenski HNL			
50	13,3	1,2	2,7

Kombinirani estrogen-progestagenski HNL			
50	13,3	1,6	8,0

*Preuzeto iz početnih stopa incidencije u Engleskoj u 2015. godini u žena s ITM-om = 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene u žena s ITM-om 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (godine)	Incidencija na 1000 žena koje nikada nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50–54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
samo estrogenski HNL			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL			
50	26,6	1,8	20,8

*Preuzeto iz početnih stopa incidencije u Engleskoj u 2015. godini u žena s ITM-om = 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

Američka WHI ispitivanja – dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a tijekom 5 godina (95 % CI)
CEE – HNL samo s estrogenom			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE + MPA – estrogen-progestagenska HNL‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

CEE (engl. *conjugated equine estrogen*): konjugirani konjski estrogen; MPA (engl. *medroxyprogesterone acetate*): medroksiprogesteronacetat

* WHI ispitivanje u žena bez maternice, u kojoj nije zabilježeno povećanje rizika od raka dojke

‡ Kada je analiza bila ograničena na žene koje prije uključivanja u ispitivanje nisu koristile HNL, tijekom prvih 5 godina liječenja nije bilo vidljivo povećanje rizika; nakon 5 godina rizik je bio viši nego u žena koje nisu koristile HNL.

Rizik od raka endometrija

- Žene u postmenopauzi s maternicom

Rizik od raka endometrija iznosi približno 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne koriste HNL.

U žena s maternicom primjena HNL-a sa samim estrogenom se ne preporučuje, jer povećava rizik od raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju liječenja samim estrogenom i dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima variralo je između 5 i 55 dodatnih slučajeva dijagnosticiranih na 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanjem progestagena terapiji samim estrogenom tijekom najmanje 12 dana po ciklusu može se spriječiti taj povećani rizik. U ispitivanju *Million Women Study*, primjenom kombiniranog HNL-a (sekvencijalnog ili kontinuiranog) tijekom 5 godina nije se povećao rizik od raka endometrija (omjer rizika od 1,0 (0,8–1,2)).

Rak jajnika

Uporaba HNL-a koji sadrži samo estrogen ili kombiniranog estrogenskog–progestagenskog HNL-a povezana je s blago povećanim rizikom od dijagnosticiranja raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Metaanaliza 52 epidemiološka ispitivanja pokazala je povećan rizik od raka jajnika u žena koje trenutno primaju HNL u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale HNL (RR 1,43; 95 % CI 1,31–1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju HNL tijekom 5 godina, to rezultira s približno 1 dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena iste dobi koje ne primaju HNL, otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezano s 1,3–3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4).

Prikazani su rezultati ispitivanja Inicijative za žensko zdravlje (engl. *Women's Health Initiative*, WHI).

WHI ispitivanja - Dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina korištenja

Dobni raspon (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 %CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL-a
Sami peroralni estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Peroralna kombinacija estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Ispitivanje u žena bez maternice

Rizik od koronarne arterijske bolesti

- Rizik od koronarne arterijske bolesti blago je povećan u korisnica kombinirane estrogen–progestagenske HNL starijih od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

- Primjena HNL-a samo s estrogenom i terapije estrogen + progesteron povezana je s do 1,5 puta povećanim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom primjene HNL-a.
- Ovaj relativni rizik ne ovisi o dobi niti o trajanju primjene, međutim budući da je početni rizik snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje koriste HNL raste s dobi (vidjeti dio 4.4).

Kombinirana WHI ispitivanja – dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*nije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja lijekovima koji sadrže estrogene mogu uključivati mučninu, povraćanje, osjetljivost dojki, omaglicu, bol u abdomenu, omamljenost/umor, a može se pojaviti i prijelomno

krvarenje. Na temelju ispitivanja provedenih s jednokratnom dozom od 94,4 mg i višekratnim dozama od 37,8 mg estetrola, mogu se također javiti osjetljivost bradavica i bol u zdjelici. Ne postoji specifičan antidot te liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, prirodni i polusintetski estrogeni, jednostavni pripravci, ATK oznaka: G03CA10

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar, sintetski estetrol, kemijski je i biološki identičan endogenom estetrolu koji se tijekom trudnoće proizvodi u jetri ljudskog fetusa.

Estetrol nadomješta gubitak proizvodnje estrogena u žena u menopauzi te ublažava simptome menopauze, uključujući vazomotorne simptome (VMS).

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Klinička djelotvornost i sigurnost estetrola u dozama od 14,2 mg i 18,9 mg procijenjene su u dva multicentrična klinička ispitivanja faze 3 (Ispitivanje 1 i Ispitivanje 2). Oba ispitivanja sastojala su se od dva dijela: Dio 1 (randomiziran, dvostruko slijep, placebo kontroliran), koji je bio uglavnom usmjeren na procjenu djelotvornosti, te Dio 2 (otvoreno ispitivanje s jednom skupinom) usmjeren na procjenu sigurnosti.

Ublažavanje simptoma nedostatka estrogena

Djelotvornost estetrola u ublažavanju VMS-a procijenjena je u žena u postmenopauzi s umjerenim do teškim VMS-om u Dijelu 1 Ispitivanja 1 i 2. Ukupno je randomizirano 628 žena kod kojih je učinjena histerektomija (od kojih je 419 liječeno estetrolom u dozi od 14,2 mg ili 18,9 mg, a 209 placebo) te 591 žena bez histerektomije (od kojih je 392 liječeno estetrolom u dozi od 14,2 mg ili 18,9 mg, a 199 placebo).

Četiri koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bile su promjena u odnosu na početne vrijednosti u tjednoj učestalosti i prosječnoj težini umjerenih do teških VMS-a nakon 4 tjedna i 12 tjedana liječenja.

Ublažavanje simptoma menopauze postignuto je tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja i održano tijekom cijelog razdoblja liječenja.

U oba ključna klinička ispitivanja, koja su uključivala žene bez histerektomije s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije te žene kod kojih je učinjena histerektomija, peroralne doze estetrola od 14,2 mg i 18,9 mg primijenjene jednom dnevno pokazale su statistički značajno smanjenje tjedne učestalosti umjerenih do teških VMS-a nakon 4 tjedna u usporedbi s placebo. Ovo statistički značajno smanjenje održano je i nakon 12 tjedana liječenja.

Peroralna doza estetrola od 18,9 mg jednom dnevno pokazala je statistički značajno smanjenje težine umjerenih do teških VMS-a nakon 4 i 12 tjedana u usporedbi s placebo. Statistički značajno smanjenje težine VMS-a zabilježeno je i kod doze estetrola od 14,2 mg u obje vremenske točke u Ispitivanju 1, ali ne i u Ispitivanju 2.

Rezultati (*post-hoc* analize) promjena tjedne učestalosti i prosječne težine umjerenih do teških VMS-a iz Dijela 1 Ispitivanja 1 i Dijela 1 Ispitivanja 2 prikazani su u Tablici 2 za estetrol 14,2 mg te u Tablici 3 za estetrol 18,9 mg.

Tablica 2: Učinak estetrola 14,2 mg na tjednu učestalost i prosječnu težinu umjerenih do teških VMS-a u 4. i 12. tjednu – žene bez histerektomije s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije i žene s histerektomijom (Ispitivanje 1, Dio 1 i Ispitivanje 2, Dio 1)

Parametar	Ispitivanje 1, Dio 1		Ispitivanje 2, Dio 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
Učestalost VMS-a				
Početna vrijednost				
Srednja vrijednost (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Promjena od početne vrijednosti do 4. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% CI	(-20,64; -1,65)	-	(-18,36; -1,05)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,0181	-	0,0249	-
Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% CI	(-27,41; -7,64)	-	(-22,26; -4,38)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,0002	-	0,0020	-
Težina VMS-a				
Početna vrijednost				
Srednja vrijednost (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Promjena od početne vrijednosti do 4. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% CI	(-0,51; -0,06)	-	(-0,28; 0,12)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,0096	-	0,5901	-
Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% CI	(-0,78; -0,30)	-	(-0,25; 0,17)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	<0,0001	-	0,8533	-

CI: interval pouzdanosti; LS srednja vrijednost: promjena LS srednje vrijednosti u odnosu na početno stanje procijenjena MMRM modelom; MMRM (engl. *Mixed-effects Model for Repeated Measures*): model mješovitih učinaka za ponovljena mjerenja; SD: standardna devijacija; SE (engl. *standard error*): standardna pogreška

Tablica 3: Učinak estetrola 18,9 mg na tjednu učestalost i prosječnu težinu umjerenih do teških VMS-a u 4. i 12. tjednu – žene bez histerektomije s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije i žene s histerektomijom (Ispitivanje 1, Dio 1 i Ispitivanje 2, Dio 1)

Parametar	Ispitivanje 1, Dio 1		Ispitivanje 2, Dio 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185

Učestalost VMS-a				
Početna vrijednost				
Srednja vrijednost (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Promjena s početne vrijednosti do 4. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% CI	(-25,60; -6,96)	-	(-19,04; -1,85)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,0002	-	0,0138	-
Promjena s početne vrijednosti do 12. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% CI	(-32,39; -12,92)	-	(-24,51; -6,67)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	<0,0001	-	0,0002	-
Težina VMS-a				
Početna vrijednost				
Srednja vrijednost (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Promjena s početne vrijednosti do 4. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% CI	(-0,55; -0,10)	-	(-0,46; -0,06)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	0,0022	-	0,0075	-
Promjena s početne vrijednosti do 12. tjedna				
LS srednja vrijednost (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% CI	(-0,89; -0,42)	-	(-0,64; -0,22)	-
p-vrijednost u odnosu na placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

CI: interval pouzdanosti; LS srednja vrijednost: promjena LS srednje vrijednosti u odnosu na početno stanje procijenjena MMRM modelom; MMRM: model mješovitih učinaka za ponovljena mjerenja; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška

Sigurnost za endometriju

Sigurnost estetrola u dozi od 18,9 mg za endometriju, primijenjenog u kontinuiranoj kombinaciji s P4 100 mg, procijenjena je u 346 žena u postmenopauzi bez histerektomije u jednogodišnjem otvorenom ispitivanju (Ispitivanje 1, Dio 2), od kojih je 325 žena imalo procjenjivu biopsiju endometrija nakon 1 godine. U podskupini žena s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije, sigurnost za endometriju procijenjena je u 316 žena, od kojih je 298 imalo procjenjivu biopsiju endometrija nakon 1 godine.

Tijekom kliničkog ispitivanja, procjena biopsija endometrija uzetih nakon 12 mjeseci ili pri ranom prekidu ispitivanja pokazala je 1 slučaj hiperplazije endometrija bez atipije, nijedan slučaj hiperplazije endometrija s atipijom te nijedan slučaj raka endometrija (N=1/325; 0,3 %; dvostrani 95 % CI: 0,0–1,7 %). U *post-hoc* analizi podskupine žena bez histerektomije s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije (n=298), točkovna procjena iznosila je 0,3 % (dvostrani 95 % CI: 0,0–1,9 %).

Obrasci krvarenja

U Ispitivanju 1, Dio 2, 853 žene bez histerektomije s najmanje 12 mjeseci od posljednje menstruacije primale su estetrol 18,9 mg u kombinaciji s P4 100 mg kontinuirano tijekom razdoblja do 53 tjedna. Izostanak krvarenja ili točkastog krvarenja zabilježen je u 37,8 % žena tijekom 10.–12. mjeseca liječenja. Krvarenje i/ili točkasto krvarenje pojavilo se u 77,2 % žena tijekom prva tri mjeseca liječenja te u 62,2 % žena tijekom 10.–12. mjeseca liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Estetrol se brzo apsorbira nakon ingestije. Nakon uzimanja estetrola u dozama od 14,2 mg i 18,9 mg u obliku tablete, prosječne vršne koncentracije u plazmi od 17,9 ng/ml odnosno 17,3–20,75 ng/ml postižu se 0,47–0,63 sata nakon jednokratne ingestije. Opseg izloženosti estetrolu sličan je neovisno o unosu hrane. Međutim, maksimalna opažena koncentracija u plazmi (C_{max}) estetrola smanjuje se za približno 50 % nakon unosa hrane. Vršna koncentracija estetrola postiže se ranije natašte nego nakon obroka (medijan vremena do postizanja maksimalne opažene koncentracije u plazmi (T_{max}) iznosi 0,5 sati natašte u usporedbi s 1 satom nakon obroka).

Na temelju rezultata ispitivanja masene bilance, biorasploživost estetrola procijenjena je na najmanje 69 %.

Nakon višekratne primjene estetrola u dozi od 14,2 mg jednom dnevno tijekom 14 dana, medijan $T_{max,ss}$ iznosi približno 0,5 sati. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 6 do 8 dana. U stanju dinamičke ravnoteže, C_{max} , prosječna koncentracija i minimalna koncentracija (najniža koncentracija lijeka) iznose 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml odnosno 1,42 ng/ml.

Nakon višekratne primjene estetrola u dozi od 18,9 mg jednom dnevno tijekom 8 dana, medijan $T_{max,ss}$ također iznosi približno 0,5 sati. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 6 do 8 dana. U stanju dinamičke ravnoteže, C_{max} , prosječna koncentracija i minimalna koncentracija (najniža koncentracija lijeka) iznose 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml odnosno 1,59 ng/ml.

Distribucija

Farmakokinetiku estetrola obilježava brza faza distribucije; estetrol se distribuira i vjerojatno se reapsorbira putem enterohepatičke cirkulacije tijekom prvih 18 sati nakon peroralne primjene. Volumen distribucije, utvrđen nakon peroralne primjene jednokratne doze od 14,2 mg, bio je visok, što upućuje na to da se estetrol široko distribuira u tkivima.

Estetrol se ne veže na SHBG. Estetrol pokazuje umjereno vezanje na ljudske proteine plazme (45,5–50,4 %). Estetrol je ravnomjerno raspoređen između eritrocita i plazme.

In vitro ispitivanja pokazala su da je estetrol supstrat transportera P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Međutim, istodobna primjena s lijekovima koji utječu na aktivnost P-gp-a i BCRP-a vjerojatno neće dovesti do klinički značajne interakcije s estetrolom.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, estetrol prolazi opsežan metabolizam faze 2, pri čemu nastaju glukuronidni i sulfatni konjugati. Dva glavna metabolita, estetrol-3-glukuronid i estetrol-16-glukuronid, imaju zanemaru estrogensku aktivnost. UGT2B7 je dominantni izooblik UGT-a uključena u biotransformaciju estetrola u direktni glukuronid. Estetrol također prolazi sulfataciju, uglavnom djelovanjem specifične estrogenske sulfotransferaze (SULT1E1).

Eliminacija

Terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) estetrola iznosio je približno 24 sata, kako nakon jednokratne primjene tako i u stanju dinamičke ravnoteže.

Nakon primjene jednokratne peroralne otopine od 15 mg [^{14}C]-estetrola, približno 69 % od ukupno pronađene radioaktivnosti detektirano je u urinu, a 21,9 % u fecesu.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracije estetrola u plazmi ne pokazuju značajno odstupanje od proporcionalnosti dozi u rasponu doza od 4,7 mg do 94,4 mg (nakon jednokratne primjene).

Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 6 do 8 dana. Nakon ponovljene peroralne primjene estetrola jednom dnevno u dozi od 14,2 mg ili 18,9 mg, maksimalne koncentracije estetrola u plazmi iznose približno 16,69 ng/ml odnosno 19,60 ng/ml te se postižu 0,18–2 sata nakon primjene. Prosječne koncentracije u plazmi iznose 3,08 ng/ml odnosno 3,50 ng/ml. Akumulacija je vrlo ograničena, pri čemu je dnevni AUC u stanju dinamičke ravnoteže za oko 60 % veći nego nakon jednokratne doze, a nije zabilježeno povećanje C_{\max} .

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je ispitivanje s jednokratnom peroralnom dozom estetrola od 18,9 mg u žena s normalnom funkcijom jetre, blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Rezultati pokazuju da su omjeri C_{\max} i AUC_{inf} za estetrol iznosili približno 1,7 puta odnosno 1,1 puta u žena s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa ženama s normalnom funkcijom jetre; približno 1,9 puta odnosno 1 puta u žena s umjerenim oštećenjem funkcije jetre; te približno 5,4 puta odnosno 1,9 puta u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa ženama s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje za procjenu učinka bubrežne bolesti na farmakokinetiku estetrola provedeno je s jednokratnom peroralnom dozom estetrola od 18,9 mg u žena s normalnom funkcijom bubrega, blagim oštećenjem funkcije bubrega (apsolutna brzina glomerularne filtracije (GFR) < 90 do ≥ 60 ml/min), umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 do ≥ 30 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min).

Vrijednosti C_{\max} i AUC_{inf} za estetrol iznosile su približno 1,1 puta odnosno 1,7 puta u blagom oštećenju funkcije bubrega u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega; približno 1,8 puta odnosno 2,3 puta u umjerenom oštećenju funkcije bubrega; te približno 1,5 puta odnosno 2,3 puta u teškom oštećenju funkcije bubrega u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega.

Bubrežni klirens (engl. *renal clearance*, CL_r) bio je smanjen za 20 % u skupini s blagim oštećenjem funkcije bubrega, za 40 % u skupini s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te za 71 % u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi sa skupinom s normalnom funkcijom bubrega.

Rezultati ispitivanja upućuju na to da povećana izloženost estetrolu u plazmi u ispitanica s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega može biti klinički relevantna (vidjeti dio 4.2).

Ostale posebne populacije

Etničke skupine

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici estetrola između žena japanskog podrijetla i bjelkinja nakon primjene jednokratne doze estetrola od 14,2 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza estetrola pokazala su očekivane estrogenske učinke. Posebice, ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su embriotoksične i fetotoksične učinke u životinja, koji se smatraju specifičnima za pojedine vrste.

Ne smatra se da je estetrol genotoksičan. Međutim, poznato je da spolni steroidi, zbog svog hormonskog djelovanja, mogu potaknuti rast određenih hormonski ovisnih tkiva i tumora.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da estetrol može predstavljati rizik za vodeni okoliš te za podzemne vode.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
kukuruzni škrob
povidon K30
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
talk (E553b)
hidrogenirano ulje sjemenki pamuka
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/aluminijski blister koji sadrži 28 filmom obloženih tableta, u kutiji s etui futrolom za pohranu.

Veličine pakiranja

28, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FYLREVY 14.2 mg filmom obložene tablete

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18.9 mg filmom obložene tablete

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budimpešta
Mađarska

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

FYLREVVY 14,2 mg filmom obložene tablete
estetrol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14,2 mg estetrola (u obliku estetrol hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

FYLREVVY 14,2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

FYLREVVY 14,2 mg filmom obložene tablete
estetrol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NAVESTI NA ETUI KUTIJI ZA POHRANU

ETUI KUTIJA ZA POHRANU

Fylrevy

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

FYLREVVY 18,9 mg filmom obložene tablete
estetrol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 18,9 mg estetrola (u obliku estetrol hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

FYLREVVY 18,9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

FYLREVVY 18,9 mg filmom obložene tablete
estetrol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NAVESTI NA ETUI KUTIJI ZA POHRANU

ETUI KUTIJA ZA POHRANU

Fylrevy

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

FYLREVVY 14,2 mg filmom obložene tablete FYLREVVY 18,9 mg filmom obložene tablete estetrol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je FYLREVVY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati FYLREVVY
3. Kako uzimati FYLREVVY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati FYLREVVY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je FYLREVVY i za što se koristi

FYLREVVY je hormonsko nadomjesno liječenje (HNL). Sadrži prirodni estrogenski hormon, estetrol. FYLREVVY se primjenjuje u:

- žena u postmenopauzi kojima je uklonjena maternica (podvrgnute su histerektomiji);
- žena u postmenopauzi s očuvanom maternicom (nisu imale histerektomiju) koje nisu imale prirodnu menstruaciju najmanje 12 mjeseci.

Ublažavanje simptoma koji se javljaju nakon menopauze

Tijekom menopauze količina estrogena koju stvara žensko tijelo opada. To može uzrokovati simptome poput valunga, odnosno iznenadnog osjećaja topline u licu, vratu i prsima. FYLREVVY ublažava te simptome nakon menopauze. FYLREVVY će Vam biti propisan samo ako Vaši simptomi ozbiljno narušavaju Vaš svakodnevni život.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati FYLREVVY

Povijest bolesti i redoviti liječnički pregledi

Primjena HNL-a povezana je s nekim rizicima koji se moraju uzeti u obzir kod odlučivanja da li započeti s uzimanjem, odnosno da li nastaviti s uzimanjem HNL-a.

Iskustvo u liječenju žena koje su ušle u preuranjenu menopauzu (zbog zatajenja jajnika ili operacije) ograničeno je. Ako imate preuranjenu menopauzu, rizici primjene HNL-a mogu biti različiti. Molimo Vas da razgovarate sa svojim liječnikom.

Prije nego što započnete (ili ponovno započnete) HNL, liječnik će Vas pitati o Vašoj osobnoj povijesti bolesti te o povijesti bolesti članova Vaše obitelji. Liječnik može odlučiti da Vam napravi fizikalni pregled, koji može uključivati pregled dojki i/ili ginekološki pregled, ako je to potrebno.

Nakon što započnete liječenje lijekom FYLREVVY, trebate ići liječniku na redovite kontrolne preglede (najmanje jednom godišnje). Tijekom tih pregleda razgovarajte sa svojim liječnikom o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom FYLREVVY.

Redovito obavljajte preglede dojki, kako Vam je preporučio Vaš liječnik.

Nemojte uzimati FYLREVVY

Nemojte uzimati FYLREVVY ako se bilo što od dolje navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni u vezi s bilo kojom od dolje navedenih točaka, **porazgovarajte sa svojim liječnikom** prije nego uzmete FYLREVVY.

Nemojte uzimati FYLREVVY:

- Ako ste **alergični** (preosjetljivi) na **estetrol** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate, sumnja se da imate ili ste imali **rak dojke**;
- ako imate **rak osjetljiv na estrogene**, poput raka sluznice maternice (endometrija), ili postoji sumnja na njega;
- ako imate bilo kakvo **nerazjašnjeno krvarenje iz rodnice**;
- ako imate **pretjerano zadebljanje sluznice maternice** koje se ne liječi;
- ako imate ili ste ikada imali **krvni ugrušak u veni** (tromboza), primjerice u nogama (duboka venska tromboza) ili u plućima (plućna embolija);
- ako imate **poremećaj zgrušavanja krvi** (kao što je nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina);
- ako imate ili ste nedavno imali bolest uzrokovanu krvnim ugrušcima u arterijama, poput **srčanog udara, moždanog udara ili angine**;
- ako imate ili ste ikada imali **bolest jetre**, a rezultati jetrenih testova se nisu vratili u normalu;
- ako imate rijetki poremećaj krvi koji se naziva porfirija i koji se prenosi unutar obitelji (nasljeđuje).

Ako se bilo koje od navedenih stanja pojavi prvi put tijekom uzimanja lijeka FYLREVVY, odmah prekinite s uzimanjem i odmah se posavjetujte s liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka FYLREVVY.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali neko od sljedećih stanja prije nego započnete s liječenjem, jer se ona mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom FYLREVVY. U tom slučaju trebali biste češće odlaziti liječniku radi kontrolnih pregleda:

- fibroidi u maternici;
- rast sluznice maternice izvan maternice (endometrioza) ili pretjeran rast sluznice maternice u povijesti bolesti (hiperplazija endometrija);
- povećani rizik od razvoja krvnih ugrušaka (pogledajte dio „Krvni ugrušci u veni (tromboza)“);
- povećani rizik od razvoja raka osjetljivog na estrogene (primjerice, ako imate majku, sestru ili baku koje su imale rak dojke);
- povišeni krvni tlak;
- bolest jetre, poput dobroćudnog tumora jetre;
- šećerna bolest;
- žučni kamenci;
- migrena ili jake glavobolje;
- bolest imunosnog sustava koja zahvaća mnoge organe u tijelu (sistemska eritematski lupus, (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE));
- epilepsija;

- astma;
- bolest koja zahvaća bubnjić i sluh (otoskleroza);
- jako povećana razina masnoća (triglicerida) u krvi;
- zadržavanje tekućine zbog problema sa srcem ili bubrežima;
- nasljedni i stečeni angioedem.

Prestanite uzimati FYLREVVY i odmah se obratite liječniku

Ako primijetite bilo što od sljedećeg tijekom uzimanja HNL-a:

- bilo koje od stanja navedeno u dijelu „Nemojte uzimati FYLREVVY”;
- žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica), što može biti znak bolesti jetre;
- oticanje lica, jezika i/ili grla i/ili otežano gutanje ili koprivnjača, zajedno s otežanim disanjem, što može upućivati na angioedem;
- znatan porast krvnog tlaka (simptomi mogu biti glavobolja, umor, omaglica);
- glavobolje poput migrene koje se javljaju prvi put;
- ako zatrudnite;
- ako primijetite znakove krvnog ugruška, kao što su:
 - bolno oticanje i crvenilo nogu;
 - iznenadna bol u prsnoj koži;
 - poteškoće s disanjem.

Za dodatne informacije pogledajte dio „Krvni ugrušci u veni (tromboza)”.

Napomena: FYLREVVY nije kontracepcijsko sredstvo. Ako je prošlo manje od 12 mjeseci od Vaše posljednje mjesečnice ili ste mlađi od 50 godina, možda ćete i dalje morati koristiti dodatnu kontracepciju za sprječavanje trudnoće. Obratite se svom liječniku za savjet.

HNL i rak

Pretjerano zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija) i rak sluznice maternice (rak endometrija)

Uzimanje HNL-a sa samim estrogenom povećava rizik od pretjeranog zadebljanja sluznice maternice (hiperplazije endometrija) i raka sluznice maternice (raka endometrija).

Uzimanje progestagena uz estrogen tijekom najmanje 12 dana svakog 28-dnevnog ciklusa štiti od ovog dodatnog rizika. Stoga će Vam liječnik propisati progestagen zasebno ako još imate maternicu. Ako Vam je maternica uklonjena (histerektomija), razgovarajte s liječnikom možete li sigurno uzimati ovaj lijek bez progestagena.

U žena koje još imaju maternicu i ne uzimaju HNL, u prosjeku će u 5 od 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina biti dijagnosticiran rak endometrija.

U žena u dobi od 50 do 65 godina koje još imaju maternicu i uzimaju HNL samo s estrogenom, u između 10 i 60 od 1000 žena bit će dijagnosticiran rak endometrija (odnosno 5 do 55 dodatnih slučajeva), ovisno o dozi i trajanju liječenja.

FYLREVVY sadrži višu dozu estrogena u usporedbi s drugim HNL pripravcima koji sadrže samo estrogen. Rizik od raka endometrija pri istodobnoj primjeni s progestagenom nije poznat.

Rak dojke

Dokazi upućuju na to da se primjenom kombiniranog estrogeno–progestagenskog i/ili HNL-a sa samim estrogenom povećava rizik od raka dojke. Dodatni rizik ovisi o trajanju primjene HNL-a. Dodatni rizik postaje uočljiv unutar 3 godine primjene. Nakon prestanka primjene HNL-a, dodatni rizik će se s vremenom smanjivati, ali rizik može trajati 10 ili više godina ako ste HNL koristili duže od 5 godina.

Usporedba

Žene u dobi od 50 do 54 godine koje ne primjenjuju HNL: kod u prosjeku 13 do 17 na 1000 žena dijagnosticirat će se rak dojke tijekom 5 godina.

Žene u dobi od 50 godina koje počnu primjenjivati samo estrogenski HNL tijekom 5 godina: bit će 16–17 slučajeva na 1000 žena (odnosno 0 do 3 dodatna slučaja).

Žene u dobi od 50 godina koje počnu primjenjivati kombinirani estrogensko–progestagenski HNL tijekom 5 godina: bit će 21 slučaj na 1000 (odnosno 4 do 8 dodatnih slučajeva).

Žene u dobi od 50 do 59 godina koje nisu primjenjivale HNL: kod u prosjeku 27 od 1000 žena dijagnosticirat će se rak dojke tijekom razdoblja od 10 godina.

Žene u dobi od 50 godina koje počnu uzimati samo estrogenski HNL tijekom 10 godina: bit će 34 slučaja na 1000 žena (odnosno 7 dodatnih slučajeva).

Žene u dobi od 50 godina koje počnu uzimati kombinirani estrogensko–progestagenski HNL tijekom 10 godina: bit će 48 slučajeva na 1000 žena (odnosno 21 dodatni slučaj).

Redovito provjeravajte svoje dojke. Obratite se liječniku ako primijetite bilo kakve promjene, kao što su:

- jamice na koži;
- promjene na bradavicama;
- bilo kakve kvržice koje možete vidjeti ili osjetiti.

Osim toga, savjetujemo da se uključite u programe mamografije kada Vam budu ponuđeni. Prilikom mamografskog pregleda važno je da obavijestite medicinsku sestru ili zdravstvenog radnika koji provodi snimanje rendgenom da koristite HNL, budući da ti lijekovi mogu povećati gustoću tkiva Vaših dojki, što može utjecati na rezultat mamografije. Kada je gustoća tkiva dojke povećana, mamografija možda neće otkriti sve kvržice.

Rak jajnika

Rak jajnika rijetko se pojavljuje – mnogo je rjeđi od raka dojke. Primjena HNL koji sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena–progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od nastanka raka jajnika.

Rizik od raka jajnika ovisi o dobi. Na primjer, u žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju HNL, približno će u 2 od 2000 žena biti dijagnosticiran rak jajnika tijekom razdoblja od 5 godina. U žena koje primaju HNL tijekom 5 godina, bit će približno 3 slučaja na 2000 korisnica (odnosno oko 1 dodatni slučaj).

Učinak HNL-a na srce i krvotok

Krvni ugrušci u veni (tromboza)

Rizik od nastanka **krvnih ugrušaka u venama** približno je 1,3 do 3 puta veći u korisnica HNL-a nego u žena koje ne uzimaju HNL, osobito tijekom prve godine primjene.

Krvni ugrušci mogu biti ozbiljni, a ako dospiju u pluća, mogu uzrokovati bol u prsnom košu, otežano disanje, nesvjesticu ili čak smrt.

Vjerojatnost nastanka krvnog ugruška povećava se s dobi te ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas. Obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- ako duže vrijeme ne možete hodati zbog veće operacije, ozljede ili bolesti (pogledajte i dio 3. „Ako trebate na operaciju”);
- ako imate iznimno povećanu tjelesnu težinu (indeks tjelesne mase (ITM) > 30 kg/m²);
- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi koji zahtijeva dugotrajno liječenje lijekovima za sprječavanje krvnih ugrušaka;
- ako je bilo tko iz Vaše uže obitelji imao krvne ugruške u nogama, plućima ili u drugom organu;

- ako imate sistemski eritemski lupus (SLE);
- ako imate rak.

Znakove krvnog ugruška potražite u dijelu „Prestanite uzimati FYLREVVY i odmah se obratite liječniku“.

Usporedba

U žena u dobi od 50-ih godina koje ne uzimaju HNL, očekuje se da će prosječno njih 4 do 7 na 1000 žena dobiti krvni ugrušak u veni tijekom razdoblja od 5 godina.

U žena u dobi od 50-ih godina koje uzimaju HNL s kombinacijom estrogen–progestagen dulje od 5 godina, bit će 9 do 12 slučajeva na 1000 korisnica (odnosno 5 dodatnih slučajeva).

U žena u dobi od 50-ih godina kojima je uklonjena maternica i koje uzimaju HNL sa samim estrogenom dulje od 5 godina, bit će 5 do 8 slučajeva na 1000 korisnica (odnosno 1 dodatni slučaj).

Bolest srca (srčani udar)

Nema dokaza da HNL sprječava srčani udar.

Žene starije od 60 godina koje uzimaju HNL s kombinacijom estrogen–progestagen imaju nešto veću vjerojatnost da će razviti srčanu bolest nego žene koje ne uzimaju HNL.

U žena kojima je uklonjena maternica i koje uzimaju HNL sa samim estrogenom, nije zabilježen povećan rizik od razvoja bolesti srca.

Moždani udar

Rizik od moždanog udara približno je 1,5 puta veći u žena koje uzimaju HNL nego u žena koje ne uzimaju HNL. Broj dodatnih slučajeva moždanog udara povezanih s primjenom HNL-a povećava se s dobi.

Usporedba

U žena u dobi od 50-ih godina koje ne uzimaju HNL, očekuje se da će 8 od 1000 žena doživjeti moždani udar tijekom 5 godina.

U žena u dobi od 50-ih godina koje uzimaju HNL, bit će 11 slučajeva na 1000 korisnica tijekom 5 godina (odnosno 3 dodatna slučaja).

Ostala stanja

- HNL ne sprječava gubitak pamćenja. Postoje dokazi o povećanom riziku od gubitka pamćenja u žena koje počinju uzimati HNL nakon 65. godine. Obratite se svom liječniku za savjet.

Djeca i adolescenti

FYLREVVY ne smiju uzimati djeca i adolescenti.

Drugi lijekovi i FYLREVVY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se izdaju bez recepta, biljne lijekove ili druge prirodne pripravke.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje nekih HNL-a. FYLREVVY ima nizak potencijal interakcija s drugim lijekovima.

HNL može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova:

- Lijekovi za liječenje infekcije virusom hepatitisa C (HCV) (primjerice, kombinirani terapijski režimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir s ribavirinom ili bez njega; glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir) mogu uzrokovati povišenje vrijednosti jetrenih enzima u krvi (povišenje alanin-aminotransferaze – ALT) u žena koje

koriste kombinirane hormonske kontraceptive (KHK) koji sadrže etinilestradiol. FYLREVVY sadrži estetrol, a ne etinilestradiol. Nije poznato može li doći do povišenja jetrenog ALT-a pri primjeni lijeka FYLREVVY s ovim kombiniranim terapijama HCV-a.

Laboratorijske pretrage

Ako trebate obaviti laboratorijske pretrage krvi, obavijestite svog liječnika ili osoblje u laboratoriju da uzimate FYLREVVY, jer ovaj lijek može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga.

FYLREVVY s hranom i pićem

FYLREVVY se može uzimati s hranom ili bez nje, prema potrebi s malom količinom vode.

Trudnoća i dojenje

FYLREVVY je namijenjen isključivo ženama u postmenopauzi. Ako zatrudnite, prestanite uzimati FYLREVVY i obratite se svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

FYLREVVY nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

FYLREVVY sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati FYLREVVY

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaš će liječnik nastojati propisati najnižu dozu potrebnu za liječenje Vaših simptoma i to najkraćeg mogućeg trajanja.

U žena bez maternice, treba primjenjivati FYLREVVY 18,9 mg.

Obratite se svom liječniku ako smatrate da je ova doza prejaka ili preslaba.

Uzimajte jednu tabletu svaki dan, otprilike u isto vrijeme, prema potrebi s malo vode. Preporučuje se kontinuirana primjena.

Žene s očuvanom maternicom mogu tijekom uzimanja lijeka FYLREVVY, osobito tijekom prva 3 mjeseca liječenja, imati nepravilno vaginalno krvarenje ili točkasto krvarenje (minimalni gubitak krvi koji zahtijeva najviše jedan tampon). U slučaju trajnog ili obilnog vaginalnog krvarenja, obratite se svom liječniku.

Ako još imate maternicu, FYLREVVY se mora uzimati u kombinaciji s progestagenom, kontinuirano, prema uputama liječnika.

Ako uzmete više lijeka FYLREVVY nego što ste trebali

Nema prijava o ozbiljnim štetnim posljedicama uzimanja prevelike količine tableta lijeka FYLREVVY. Ako uzmete više tableta lijeka FYLREVVY odjednom, možete osjetiti mučninu, bol u donjem dijelu trbuha, bol u bradavicama, ili se može pojaviti povraćanje ili vaginalno krvarenje. Ako ste uzeli previše tableta lijeka FYLREVVY ili ako primijetite da je dijete uzelo lijek, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti FYLREVVY

Ako ste zaboravili uzeti tabletu u uobičajeno vrijeme, uzmite je što je prije moguće. Ako je prošlo više od 12 sati, preskočite propuštenu tabletu i ponovno počnite s uobičajenim uzimanjem sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Propuštene tablete mogu povećati vjerojatnost probojnog krvarenja ili točkastog krvarenja u žena s maternicom.

Ako prestanete uzimati FYLREVV

Uzimanje lijeka FYLREVV možete prekinuti u bilo kojem trenutku. Prije prekida liječenja razgovarajte sa svojim liječnikom.

Ako trebate na operaciju

Ako trebate na operaciju, obavijestite kirurga da uzimate FYLREVV. Možda ćete morati prekinuti uzimanje lijeka FYLREVV približno 4 do 6 tjedana prije operacije kako bi se smanjio rizik od krvnog ugruška (pogledajte dio 2. „Krvni ugrušci u veni”). Upitajte svog liječnika kada možete ponovno započeti uzimati FYLREVV.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće bolesti prijavljene su češće u žena koje koriste HNL u usporedbi sa ženama koje ne koriste HNL:

- rak dojke;
- abnormalan rast ili rak sluznice maternice (hiperplazija endometrija ili rak endometrija);
- rak jajnika;
- krvni ugrušci u venama nogu ili pluća (venska tromboembolija);
- srčana bolest;
- moždani udar;
- vjerojatan gubitak pamćenja ako se HNL započne nakon 65. godine života.

Nema iskustva s HNL-om koji sadrži estetrol.

Za više informacija o ovim nuspojavama pogledajte dio 2.

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom primjene lijeka FYLREVV:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- krvarenje iz rodnice;
- zadebljanje sluznice maternice (zadebljanje endometrija).

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- vaginalna gljivična infekcija (kandidijaza);
- dobroćudna izraslina u maternici (lejomiom maternice);
- omaglica;
- bol u donjem dijelu trbuha (abdomena);
- bol u truhu (abdomenu);
- nadutost;
- mučnina;
- zatvor;
- bol u rukama ili nogama (bol u udu);
- abnormalan rast sluznice maternice (poremećeni proliferativni endometrij);
- bol u dojkama;
- osjetljivost dojki;

- bol u bradavicama;
- kontrakcije maternice;
- vaginalni iscjedak;
- svrbež vulve ili rodnice (vulvovaginalni pruritus);
- izraziti umor (opća slabost);
- povećanje tjelesne težine.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- štetni krvni ugrušci u veni, na primjer:
 - u nozi ili stopalu (duboka venska tromboza)
 - u plućima (plućna embolija)
- osip kože koji svrbi (koprivnjača);
- pretjerano zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija);
- polipi (male izrasline) u maternici;
- rast sluznice maternice (endometrija) u mišićni sloj maternice (adenomioza);
- kvržica u dojci;
- oticanje dojki;
- vrećica tekućine unutar jajnika (cista jajnika);
- oticanje ruku ili nogu (periferno oticanje).

Sljedeće nuspojave prijavljene su s drugim HNL-ovima:

- bolest žučnog mjehura;
- različiti poremećaji kože:
 - promjena boje kože, osobito na licu ili vratu, poznata kao „trudničke pjege” (kloazma);
 - bolni crvenkasti čvorići na koži (*erythema nodosum*);
 - osip kružnog oblika s crvenim središtem ili čirevima (*erythema multiforme*).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati FYLREVY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što FYLREVY sadrži

- Djelatna tvar je estetrol

FYLREVY 14,2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14,2 mg estetrola (u obliku estetrol hidrata).

FYLREVY 18,9 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 18,9 mg estetrola (u obliku estetrol hidrata).

- Ostali sastojci su:

Jezgra tablete: laktoza hidrat, natrijev škroboglikolat (pogledajte dio 2. „FYLREVY sadrži laktozu i natrij”), kukuruzni škrob, povidon K30, magnezijev stearat (E572).

Ovojnica tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), talk (E553b), hidrogenirano ulje sjemenki pamuka, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172).

Kako FYLREVY izgleda i sadržaj pakiranja

FYLREVY 14,2 mg filmom obložene tablete

Filmom obložene tablete su narančaste, promjera 6 mm, okrugle, bikonveksne, koje s jedne strane imaju utisnut logotip u obliku kapljice.

FYLREVY 18,9 mg filmom obložene tablete

Filmom obložene tablete su žute, promjera 6 mm, okrugle, bikonveksne, koje s jedne strane imaju utisnut logotip u obliku kapljice.

FYLREVY je dostupan u prozirnim PVC/aluminijskim blisterima koji sadrže 28 filmom obloženih tableta, pakiranim u kutiju s etui futrolom za pohranu.

Veličine pakiranja: 28, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budimpešta

Mađarska

Proizvođač

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budimpešta

Mađarska

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.