

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Fylrevy 14,2 mg filmtabletta  
Fylrevy 18,9 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Fylrevy 14,2 mg filmtabletta

14,2 mg ösztetrolt tartalmaz (ösztetrol-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

42,9 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Fylrevy 18,9 mg filmtabletta

18,9 mg ösztetrolt tartalmaz (ösztetrol-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

37,9 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fylrevy 14,2 mg filmtabletta

Narancssárga, 6 mm átmérőjű, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán csepp alakú mélynyomású jelzéssel ellátva.

Fylrevy 18,9 mg filmtabletta

Sárga, 6 mm átmérőjű, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán csepp alakú mélynyomású jelzéssel ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Ösztrogénhiányos tünetek hormonpótló kezelése (*hormone replacement therapy*, HRT) hysterectomián átesett, postmenopausában lévő nőknél.

Ösztrogénhiányos tünetek hormonpótló kezelése (*hormone replacement therapy*, HRT) megtartott uterus mellett olyan, postmenopausában lévő nőknél, akiknél az utolsó menstruáció óta legalább 12 hónap telt el.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Fylrevy kizárólag ösztrogént tartalmazó készítmény.

### Adagolás

Naponta egyszer egy tablettát kell szájon át bevenni, lehetőleg mindennap azonos időpontban, étkezéstől függetlenül, szükség esetén kis mennyiségű vízzel.  
Folyamatos adagolás javasolt.

Postmenopausalis tünetek kezelésének megkezdésekor, illetve fenntartó adagként a legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig (lásd még 4.4 pont).

### *Megtartott uterus mellett*

A kezelést egy Fylrevy 14,2 mg filmtablettával kell kezdeni, és amennyiben a tünetek enyhülésében megnyilvánuló klinikai válasz nem megfelelő, akkor az adag egy Fylrevy 18,9 mg filmtablettára emelhető.

Az ösztrogén-kezelés kiegészítésére jóváhagyott progesztogént folyamatosan kell mellette adagolni.

### *Hysterectomián átesett nők*

A dózis egy Fylrevy 18,9 mg filmtabletta.

Hysterectomián átesett nőknél nem javasolt progesztogén hozzáadása, kivéve, ha korábban endometriosiszt diagnosztizáltak náluk.

### *A kezelés megkezdése vagy megváltoztatása*

Azoknál a nőknél, akik nem alkalmaznak HRT-t, vagy olyan nőknél, akik csak ösztrogéntartalmú hormonpótló készítményről vagy folyamatosan szedett kombinált hormonpótló készítményről váltanak, a kezelés bármelyik megfelelő napon elkezdhető. Azoknál a nőknél, akik ciklikus vagy szekvenciális hormonpótló kezelési rendről térnek át, a kezelést az előző kezelés befejezését követő napon kell elkezdeni.

### *Teendő kimaradt tablettá esetén*

Ha a beteg elfelejtett bevenni egy tablettát, a lehető leghamarabb be kell azt vennie. Ha több mint 12 óra telt el, a kezelést a következő tablettával kell folytatni az elfelejtett tablettá bevétele nélkül.

A kihagyott tablettá megnövelheti az áttöréses vérzés vagy pecsételő vérzés valószínűségét, ha az uterus megtartott.

### *Májkárosodás*

Az ösztrol ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő nőknél mindaddig, amíg a májfunkciós laboratóriumi értékek vissza nem térnek a normál tartományba (lásd 4.3. pont).

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2. pont).

### *Vesekárosodás*

Az ösztrol nem javasolt közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő nőknél.

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2. pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az ösztrolnak nincs releváns alkalmazása gyermekek és serdülők esetén az ösztrogénhiányos tünetek hormonpótló kezelése (HRT) postmenopausában lévő nőknél indikációban.

### *Idősek*

Az ösztetrol biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták a 65 év feletti nőknél kezdett kezelések esetén.

Ennél a populációnál adagolási ajánlás nem adható.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Ismert, múltbeli vagy feltételezett emlőcarcinoma.
- Ismert, múltbeli vagy feltételezett ösztrogénfüggő rosszindulatú daganat (például endometriumcarcinoma).
- Nem kivizsgált hüvelyi vérzés.
- Kezeletlen endometriumhyperplasia.
- Múltbeli vagy fennálló vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis, tüdőembolia).
- Ismert thrombophiliás betegségek (például protein C-, protein S- vagy antitrombinhiány, lásd 4.4 pont).
- Aktív vagy a közelmúltban lezajlott artériás thromboemboliás betegség (például angina, myocardialis infarctus).
- Akut májbetegség vagy májbetegség az anamnézisben mindaddig, amíg a májfunkciós vizsgálat eredményei vissza nem térnek a normális tartományba.
- Porphyria.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A hüvelyi vérzés aránya 66,8%, míg a rendezetlen proliferatív endometrium aránya 5,4% volt a III. fázisú pivotális vizsgálatban olyan, hysterectomián át nem esett nőknél, akiknél legalább 12 hónap telt el az utolsó menstruáció óta, és akiket folyamatosan kezeltek 18,9 mg ösztetrollal, valamint 100 mg progeszteronnal (P4) (lásd 4.8. pont). Nagyobb P4-dózis vagy más, ösztrogén-kezelés kiegészítésére jóváhagyott progesztogén is alkalmazható, azonban ezekről biztonságossági és tolerálhatósági adatok nem állnak rendelkezésre az ösztetrol kombinációjára vonatkozóan.

A postmenopausalis tünetek kezelésére az ösztetrolt kizárólag olyan tünetek esetén szabad alkalmazni, amelyek hátrányosan befolyásolják az életminőséget. Minden esetben legalább évente egyszer alapos előny–kockázat értékelést kell végezni, és a hormonpótló kezelést csak addig szabad folytatni, amíg az előny meghaladja a kockázatot.

A korai menopausa kezelésében alkalmazott hormonpótló terápia kockázataira vonatkozó bizonyítékok korlátozottak. Azonban a fiatalabb nőknél az abszolút kockázat alacsony szintje miatt az előny–kockázat mérleg kedvezőbb lehet, mint az idősebb nőknél.

### Orvosi vizsgálat/felülvizsgálat

A hormonpótló kezelés megkezdése vagy újrakezdése előtt fel kell venni a beteg teljes személyes és családi kórelőzményét. A fizikális vizsgálatokat (beleértve a kismedence és az emlők vizsgálatát) ennek, illetve az ellenjavallatok és az alkalmazásra vonatkozó figyelmeztetések figyelembevételével kell végezni. A kezelés alatt a vizsgálatokat javasolt rendszeresen megismételni, azok gyakoriságát és mértékét egyénenként kell meghatározni. A nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy melyek azok az emlőben észlelt elváltozások, amelyekről tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat vagy a gondozásukat végző egészségügyi szakembert (lásd alább az Emlőrák című részt). A vizsgálatokat – beleértve a képalkotó eljárásokat, például a mammográfiát is – a jelenleg elfogadott szűrési gyakorlat szerint kell végezni az egyén klinikai állapotának megfelelően módosítva.

## Megfigyelést igénylő betegségek

Ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll, vagy már előzőleg előfordult és/vagy a terhesség, illetve korábbi hormonkezelés során súlyosbodott, a beteget fokozott gondossággal kell ellenőrizni. Figyelembe kell venni, hogy ezek a betegségek az ösztrogéllal történő kezelés alatt kiújulhatnak, illetve súlyosbodhatnak, nevezetesen:

- leiomyoma (méhfibromák) vagy endometriosis;
- thromboemboliás elváltozások kockázati tényezőinek jelenléte (lásd alább);
- ösztrogénfüggő tumorok kockázati tényezői, például emlőcarcinoma előfordulása elsőfokú rokonnál;
- magasvérnyomás-betegség;
- májbetegség (például májadenoma);
- diabetes mellitus vascularis érintettséggel vagy anélkül;
- cholelithiasis;
- migrén vagy (súlyos) fejfájás;
- szisztémás lupus erythematosus;
- endometriumhyperplasia a kórtörténetben (lásd alább);
- epilepszia;
- asztma;
- otosclerosis.

## A terápia azonnali felfüggesztését igénylő állapotok

A kezelést abba kell hagyni, ha ellenjavallatra derül fény, valamint az alábbi esetekben:

- sárgaság, illetve a májfunkció romlása;
- jelentős mértékű vérnyomás-emelkedés;
- először jelentkező migrén típusú fejfájás;
- terhesség.

## Endometriumhyperplasia és -carcinoma

Az endometriumhyperplasia és -carcinoma kockázata növekszik azoknál az intakt uteruszal rendelkező nőknél, akik az ösztrogén-kezelést monoterápiában és hosszú távon kapják. A kezelés időtartamától és az ösztrogén dózisától függően az endometriumcarcinoma jelentett kockázattövekedése 2-12-szeres az ösztrogén-monoterápiát alkalmazó nők esetén a hormonpótló kezelést nem alkalmazókhöz viszonyítva (lásd 4.8 pont). A kezelés leállítását követően az emelkedett kockázat még legalább 10 évig fennállhat.

A folyamatos kombinált ösztrogén–progesztogén terápiaiban a progesztogén-kiegészítés megelőzi az ösztrogénalapú HRT-vel összefüggő fokozott kockázatot a hysterectomián át nem esett nőknél.

Áttöréses vagy pecsételő vérzés jelentkezhet a kezelés első hónapjaiban. Ha az áttöréses vagy pecsételő vérzés később jelentkezik, vagy a kezelés megszakítása után is folytatódik, az okot ki kell vizsgálni, és ha szükséges, endometriumbiopsziát is kell végezni az endometrium rosszindulatú elváltozásának kizárása érdekében.

A progesztogénnel ki nem egészített ösztrogén-stimuláció az endometriosis reziduális gócaiban pre malignus vagy malignus elváltozásokat okozhat. Ezért az ösztrogénpótló terápia progesztogénnel történő kiegészítése megfontolandó olyan nőknél, akik endometriosis miatt hysterectomián estek át, és akiknél ismerten reziduális endometriosis áll fenn.

## Emlőrák

Az átfogó bizonyítékok az emlőrák fokozott kockázatát mutatták ki az ösztrogén–progesztogén kombinációt vagy a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést kapó nőknél, amely függ a hormonpótló kezelés időtartamától.

### Ösztrogén-monoterápia

A WHI vizsgálat (*Women's Health Initiative study*) alapján az emlőcarcinoma kockázata nem emelkedik a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelésben részesülő, hysterectomián átesett nőknél. A megfigyeléses vizsgálatokban többnyire a diagnosztizált emlőrák kockázatának kismértékű növekedéséről számoltak be, ami azonban kisebb volt, mint az ösztrogén–progesztogén kombinációt szedők esetében (lásd 4.8 pont).

Egy nagy volumenű metaanalízis eredményei azt mutatták, hogy a kezelés leállítását követően a fokozott kockázat idővel csökken, és a kiindulási értékre való visszatérés időtartama a korábbi hormonpótló kezelés időtartamától függ. Ha a hormonpótló gyógyszert több mint 5 évig szedték, a kockázat 10 évig vagy azon túl is fennállhat.

A hormonpótló kezelés, különösen az ösztrogén–progesztogén kombinációs kezelés növeli a mammográfiás felvételek denzitását, ami hátrányosan befolyásolhatja az emlőrák radiológiai felismerését.

## Petefészekrák

A petefészekrák sokkal ritkább, mint az emlőrák.

Egy nagyszabású metaanalízisből származó epidemiológiai bizonyítékok enyhén emelkedett kockázatra utalnak azoknál a nőknél, akik ösztrogén-monoterápiát, vagy kombinált ösztrogén–progesztogén hormonpótló kezelést kapnak. Ez az enyhe kockázatemelkedés 5 éven belül válik nyilvánvalóvá, és a kezelés abbahagyását követően idővel csökken.

Néhány más vizsgálat, például a WHI vizsgálat, hasonló vagy valamelyest kisebb kockázatot mutatott ki a kombinált hormonpótló kezelés alkalmazásával kapcsolatban (lásd 4.8 pont).

## Vénás thromboembolia

A hormonpótló kezelés (HRT) a vénás thromboembolia (VTE), vagyis a mélyvénás thrombosis és tüdőembólia kockázatának 1,3–3-szoros emelkedésével hozható összefüggésbe. Ilyen esemény nagyobb valószínűséggel következik be a hormonpótló kezelés első évében, mint a későbbiekben (lásd 4.8 pont).

Azon betegeknél, akiknél igazoltan thrombophiliára hajlamosító állapot áll fenn, fokozott a VTE kockázata és a hormonpótló kezelés még tovább növelheti ezt a kockázatot. A hormonpótló kezelés ezért ellenjavallt az ilyen betegeknél (lásd 4.3 pont).

A VTE általánosan ismert kockázati tényezői közé tartozik az ösztrogének alkalmazása, az idősebb életkor, a nagyobb műtéti beavatkozás, a tartós immobilizáció, az elhízás (testtömegindex [*body mass index*, BMI] >30 kg/m<sup>2</sup>), a terhesség/szülés utáni időszak, a szisztémás lupus erythematosus (SLE) és a daganatos betegség. Abban nincs egyetértés, hogy a varicosus vénák milyen szerepet játszanak a VTE kialakulásában.

Mint minden posztoperatív beteg esetében, itt is meg kell fontolni profilaktikus intézkedések alkalmazását a műtét utáni VTE kialakulásának prevenciója érdekében. Amikor a tervezett sebészi beavatkozást előreláthatólag hosszan tartó ágyhoz kötöttség követi, javasolt a hormonpótló kezelés átmeneti leállítása 4–6 héttel a beavatkozás előtt. A kezelést nem szabad addig újra elkezdni, amíg a nőbeteg teljes mobilizációja meg nem történt.

Azoknak a nőknek, akiknek az anamnézisében nem szerepel VTE, de elsőfokú hozzátartozójuknál fiatal korban következett be thrombosis, fel lehet ajánlani a szűrés lehetőségét, miután az orvos ismertette az ilyen vizsgálatok korlátozott eredményességét (a thrombophiliás defektusok csupán egy részét lehet kimutatni szűréssel). Amennyiben olyan thrombophiliás betegséget diagnosztizálnak, amely összefüggésbe hozható a családtagoknál bekövetkezett thrombosisal, vagy a betegség súlyosnak minősül (például antitrombin-, protein S-, vagy protein C-hiány, illetve ezek kombinációja), akkor a hormonpótló kezelés nem alkalmazható.

Azoknál a nőknél, akik már krónikus antikoaguláns kezelés alatt állnak, a hormonpótló kezelés előnyeit és kockázatait gondosan mérlegelni kell.

Ha a kezelés megkezdése után VTE alakul ki, a gyógyszer alkalmazását le kell állítani. A betegeknek el kell mondani, hogy amennyiben thromboemboliára utaló tüneteket észlelnek (például az alsó végtagok fájdalmas duzzanata, hirtelen jelentkező mellkasi fájdalom, nehézlégzés), azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz.

### Koszorúér-betegség (*coronary artery disease, CAD*)

Nincs arra vonatkozó randomizált, kontrollos vizsgálatból származó bizonyíték, hogy a kombinált ösztrogén–progesztogén vagy a csak ösztrogéntartalmú hormonpótló kezelés védene a myocardialis infarctussal szemben a koszorúér-betegségben szenvedő, illetve nem szenvedő nők esetén.

#### *Csak ösztrogénnel történő kezelés*

Randomizált, kontrollos adatok alapján nem igazolták a koszorúér-betegség kockázatának növekedését a csak ösztrogén-terápiában részesülő, hysterectomián átesett nőknél.

### Ischaemiás stroke

A kombinált ösztrogén–progesztogén és a csak ösztrogén-terápia az ischaemias stroke kockázatának legfeljebb 1,5-szeres növekedésével hozható összefüggésbe. A relatív kockázat nem változik a korrallal vagy a menopausa óta eltelt idővel. Mivel azonban a stroke kockázata nagymértékben függ az életkortól, a stroke összesített kockázata az életkorral együtt növekedni fog a hormonpótló kezelésben részesülő nőknél (lásd 4.8 pont).

### Egyéb állapotok

Az ösztrogének folyadék-visszatartó hatásúak lehetnek, ezért a szív- és vesebetegeket folyamatos megfigyelés alatt kell tartani.

A hypertriglyceridaemiában szenvedő nőket az ösztrogénpótló vagy más hormonpótló kezelés során fokozottan figyelemmel kell kísérni, mert egyes esetekben előfordult, hogy az ösztrogén-terápia során a plazma trigliceridszintjének jelentős emelkedése pancreatitishez vezetett.

Az exogén ösztrogének kiválthatják vagy súlyosbíthatják az örökletes és a nem örökletes (szerzett) angioedema tüneteit.

Az ösztrogének fokozzák a tiroxinkötő globulin (TBG) termelődését, ezzel megemelve a vér összpajzsmirigyhormon-szintjét [fehérjéhez kötött jóddal (*protein-bound iodine test, PBI*) mérve], a tiroxin- (T4-) szintet (oszlopkromatográfiával vagy *radioimmunoassay*-vel mérve), illetve a trijód-tironin- (T3-) szintet (*radioimmunoassay*-vel mérve). A T3-gyanta-felvétel (T3RU) csökken, amely a megemelkedett TBG-szintet jelzi. A szabad T4- és T3-koncentráció nem változik. Egyéb kötő fehérjék szérumszintje is megemelkedhet, így pl. a kortikoidkötő globuliné (CBG) és a nemihormonkötő globuliné (SHBG), ami a kortikoszteroidok és nemi hormonok vérszintjének megemelkedéséhez vezet. A szabad, vagyis biológiailag aktív hormonkoncentráció nem változik. Egyéb plazmafehérjék (például angiotenzinogén/reninszubsztrát, alfa-I-antitripszin, cöroloplazmin) vérszintje is megemelkedhet.

A hormonpótló kezelés nem javítja a kognitív funkciókat. Van arra utaló jel, hogy növekszik a demencia lehetőségének kockázata, ha 65 éves életkor felett kezdenek folyamatos kombinált vagy csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló terápiát.

#### A glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-, ALAT-) szint emelkedése

A klinikai vizsgálatokban, melyekben a hepatitis-C-vírus- (HCV-) fertőzésben szenvedő betegeknél az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir (ribavirinnel együtt vagy anélkül adva) kombinációs terápiát alkalmazták, a normálérték felső határánál (ULN) 5-ször nagyobb GPT-szint-emelkedés szignifikánsan gyakrabban fordult elő az etinilösztadiol-tartalmú gyógyszereket, például kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél. Ezenkívül a glekaprevir/pibrentaszvirral vagy szofoszbuvir/velpataszfir/voxilaprevirrel kezelt betegek körében is GPT-szint-emelkedést figyeltek meg azon nőknél, akik etinilösztadiolt tartalmazó gyógyszert – például kombinált hormonális fogamzásgátlót – szedtek. Az etinilösztadioltól eltérő ösztrogént, például ösztadiolt tartalmazó gyógyszert, valamint ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir (ribavirinnel vagy anélkül) kombinációt alkalmazó nőknél a GPT-szint-emelkedés mértéke hasonló volt, mint az ösztrogéneket nem kapóknál. Azonban az ezeket az egyéb ösztrogéneket szedő nők korlátozott száma miatt körültekintően kell eljárni az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir (ribavirinnel vagy anélkül adva), a glikaprevir/pibrentaszvir, illetve a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kombinációs terápia és a Fylrevy együttes adásakor (lásd 4.5 pont).

#### Segédanyagok

##### *Laktóz*

Ritkán előforduló örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

##### *Nátrium*

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Más gyógyszerek hatása az ösztetrolra

Az ösztetrolt túlnyomórészt az UDP-glükuronozil-transzferáz (UGT) 2B7 enzim glükuronizálja. Nem figyeltek meg klinikailag jelentős kölsönhatást az ösztetrol és az erős UGT-gátló valproinsav alkalmazásakor.

A citokróm P450 (CYP450) enzimek nem játszanak jelentős szerepet az ösztetrol metabolizmusában. Ezért nem valószínű, hogy az ösztetrol kölsönhatásba léphet olyan anyagokkal, amelyekről ismert, hogy indukálják vagy gátolják a CYP450 enzimeket.

#### Az ösztetrol hatásai más gyógyszerekre

Az *in vitro* gátlási vizsgálatok alapján az ösztetrolnak más hatóanyagok metabolizmusára való hatása nem valószínű.

#### Farmakodinámiás interakciók

A klinikai vizsgálatokban, melyekben a hepatitis-C-vírus- (HCV-) fertőzésben szenvedő betegeknél alkalmaztak ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir (ribavirinnel együtt vagy anélkül adva) kombinációs terápiát, a normálérték felső határánál (ULN) 5-ször nagyobb GPT-szint-emelkedés szignifikánsan gyakrabban fordult elő az etinilösztadiol-tartalmú gyógyszereket, például kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél. Ezenkívül a glekaprevir/pibrentaszvirral vagy szofoszbuvir/velpataszfir/voxilaprevirrel kezelt betegek körében is GPT-szint-emelkedést figyeltek meg azon nőknél, akik etinilösztadiolt tartalmazó gyógyszert – például kombinált hormonális fogamzásgátlót – szedtek.

Az etinilösztadioltól eltérő ösztrogént, például ösztadiolt tartalmazó gyógyszert, valamint ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir (ribavirinnel vagy anélkül adva) kombinációt alkalmazó nőknél a GPT-szint-emelkedés mértéke hasonló volt, mint az ösztrogéneket nem kapóknál. Azonban az ezeket az egyéb ösztrogéneket szedő nők korlátozott száma miatt körültekintően kell eljárni az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir (ribavirinnel együtt vagy anélkül adva), a glikaprevir/pibrentaszvir, illetve a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kombinációs terápia és a Fylrevy együttes adásakor (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A Fylrevy terhesség alatt nem alkalmazható. Amennyiben a kezelés során terhesség következik be, a kezelést haladéktalanul abba kell hagyni.

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Állatokkal szerzett tapasztalatok alapján a hatóanyag hormonális hatásából eredő káros hatások nem zárhatók ki.

A legtöbb epidemiológiai vizsgálat eddigi eredményei, amelyek a magzat véletlen ösztrogénexpozíciójára vonatkoznak, nem utalnak teratogén vagy foetotoxicus hatásra.

##### Szoptatás

A Fylrevy nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

##### Termékenység

A Fylrevy-t fogamzóképes nők nem alkalmazhatják.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Fylrevy nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A készítmény biztonságossági profiljának összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások megtartott uterus mellett – hysterectomián át nem esett, postmenopausában lévő nőknél, akiknél legalább 12 hónap telt el az utolsó menstruáció óta, és akik ösztetrolt progeszteronnal együtt kaptak – az endometrium megvastagodása (>4 mm, 71,3%), hüvelyi vérzés (66,8%) és rendezetlen proliferatív endometrium (DPE) (5,4%) voltak. A másik leggyakrabban jelentett mellékhatás hysterectomián átesett, illetve át nem esett nőknél egyaránt az emlő érzékenysége (8,7%) és az emlőfájdalom (5,6%) volt. Az uteruszal kapcsolatos mellékhatásokon kívül nem volt más különbség a biztonságossági profilban a hysterectomián átesett, illetve át nem esett nők esetében.

##### *A mellékhatások táblázatos felsorolása*

Az ösztetrol biztonságosságát egy II. fázisú és két III. fázisú klinikai vizsgálatban (1. vizsgálat és 2. vizsgálat) értékelték, amelyekben 2606, postmenopausás nő vett részt (1290 nő kapott 14,2 mg vagy 18,9 mg ösztetrolt önmagában, 463 nő placebót kapott, és 853 nő – akiknél legalább 12 hónap telt el az utolsó menstruáció óta – 18,9 mg ösztetrolt kapott folyamatosan kombinálva 100 mg P4-gyel).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások az 1. táblázatban szerepelnek. A mellékhatások gyakoriság és szervrendszer szerint vannak besorolva. A gyakoriságok a meghatározás szerint: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), ritka ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), nagyon ritka ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

### 1. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Vulvovaginalis candidiasis <sup>a</sup>	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Leiomyoma uteri	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés	
Érbetegségek és tünetek			Vénás thromboembolia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Alhasi fájdalom <sup>a</sup> , Hasi fájdalom, Haspuffadás, Hányinger, Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Végtagfájdalom	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Hüvelyi vérzés <sup>b</sup> , Endometrium-megvastagodás	Rendezetlen proliferatív endometrium, Emlőfájdalom, Emlőérzékenység, Mellbimbó-fájdalom, Méhgörcs, Hüvelyváladékozás, Vulvovaginalis pruritus	Endometrium-hyperplasia, Endometrialis polip <sup>c</sup> , Adenomyosis, Csomó az emlőben <sup>d</sup> , Az emlő duzzanata <sup>e</sup> , Ovarialis cysta,
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Asthenia	Perifériás duzzanat
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-növekedés	

a) beleértve a kismencedei fájdalmat

b) beleértve a méhüregi vérzést és a két menstruáció közötti vérzést

c) beleértve a méhnyakpolipot és a méhpolipot

d) beleértve a phyllodes tumort, az emlőcisztát, az emlővizsgálat kóros eredményét

e) beleértve az emlő megnagyobbodást, az emlőfeszülést

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Az emlőrák kockázata*

- A kombinált ösztrogén–progesztogén kezelésben több mint öt éven keresztül részesülő nőknél azt jelentették, hogy legfeljebb a kétszeresére nőtt a kockázata annak, hogy emlőrákot diagnosztizálnak náluk.
- A csak ösztrogént tartalmazó kezelést alkalmazók fokozott kockázata kisebb, mint az ösztrogén–progesztogén kombináció esetén.

- A kockázat szintje az alkalmazás időtartamától függ (lásd 4.4 pont).
- A legnagyobb randomizált placebokontrollos vizsgálat (a WHI vizsgálat) eredményein és a prospektív epidemiológiai vizsgálatok legnagyobb volumenű metaanalízisének eredményein alapuló abszolút kockázat-becsléseket az alábbiakban mutatjuk be.

### A prospektív epidemiológiai vizsgálatok legnagyobb metaanalízise

#### Az emlőrák becsült többletkockázata 5 éves alkalmazás után 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nőknél

Életkor a hormonpótló kezelés kezdetekor (év)	Incidencia 1000, hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó (50–54 éves) nőre vetítve, 5 év alatt*	Relatív kockázat	Többletesetek száma 1000, hormonpótló kezelést alkalmazó nőre vetítve, 5 év után
<b>Csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinált ösztrogén–progesztogén</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Angliában 2015-ben, 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nők körében megfigyelt kiindulási incidenciasűrűségek alapján.

Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU-országokban, az emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.

#### Az emlőrák becsült többletkockázata 10 éves alkalmazás után 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nőknél

Életkor a hormonpótló kezelés kezdetekor (év)	Incidencia 1000, hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó (50–59 éves) nőre vetítve, 10 év alatt*	Relatív kockázat	Többletesetek száma 1000, hormonpótló kezelést alkalmazó nőre vetítve, 10 év után
<b>Csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinált ösztrogén–progesztogén</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Angliában 2015-ben, 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nők körében megfigyelt kiindulási incidenciasűrűségek alapján.

Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU-országokban, az emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.

#### USA, WHI vizsgálatok – Az emlőrák becsült többletkockázata 5 éves alkalmazást követően

Életkor-tartomány (év)	Incidencia a placebokaron, 1000 nőre vonatkoztatva, 5 év alatt	Relatív kockázat és 95%-os konfidencia-intervallum (CI)	Többletesetek száma 1000, hormonpótló-kezelést (HRT) kapó betegre vonatkoztatva, 5 év alatt (95%-os CI)
<b>CEE csak ösztrogén</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>CEE+MPA ösztrogén és progesztogén ‡</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

\* Olyan, hysterectomián átesett nőkkel végzett WHI vizsgálat, amely nem mutatta ki az emlőrák többletkockázatát.

‡ Amikor az analízist olyan nőkre korlátozták, akik a vizsgálat előtt nem kaptak hormonpótló kezelést, a kockázat láthatóan nem növekedett a kezelés első 5 évében: 5 év után a kockázat nagyobb volt a hormonpótló kezelést nem alkalmazókhöz képest.

CEE – konjugált equin ösztrogén  
MPA – medroxiprogesteron-acetát

### *Az endometriumcarcinoma kockázata*

- megtartott uterus mellett, postmenopausalis nőknél

Az endometriumcarcinoma kockázata körülbelül 5/1000 azoknál az intakt uteruszal rendelkező nőknél, akik nem kapnak hormonpótló kezelést.

Azoknál a nőknél, akiknél az uterus megtartott, a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló terápia nem ajánlott, mivel megnöveli az endometriumcarcinoma kockázatát (lásd 4.4 pont).

Az epidemiológiai vizsgálatokban – a kezelés időtartamától és az alkalmazott ösztrogén-adagtól függően – az endometriumcarcinoma többletkockázata 5–55 többleteset volt a csak ösztrogént alkalmazó nőknél 1000, 50–65 éves nőre vonatkoztatva.

A csak ösztrogén-kezeléshez adott progesztogén, melyet ciklusonként legalább 12 napig alkalmaznak, megakadályozza az ilyen jellegű kockázat növekedését. A Million Women Study vizsgálatban az 5 évig alkalmazott kombinált (szekvenciális vagy folyamatos) hormonpótló kezelés nem növelte az endometriumcarcinoma kockázatát (RR 1,0 [0,8–1,2]).

### *Petefészekrák*

A csak ösztrogéntartalmú vagy a kombinált ösztrogén–progesztogén hormonpótló kezelés (HRT) alkalmazását a petefészekrák kismértékben emelkedett kockázatával hozták összefüggésbe (lásd 4.4 pont).

52 epidemiológiai vizsgálat metaanalízise a petefészekrák megnövekedett kockázatáról számolt be azoknál a nőknél, akik aktuálisan hormonpótló kezelésben részesültek, azokhoz a nőkhöz képest, akik soha nem kaptak hormonpótló kezelést (RR 1,43, 95%-os CI: 1,31–1,56). Az 50–54 éves, hormonpótló kezelést nem kapó nők esetében 2000-ből körülbelül 2 nőnél diagnosztizálnak petefészekrákot egy 5 éves időszak alatt. Az 5 évig hormonpótló kezelésben részesülő 50–54 éves nőknél 2000 kezelt nőre számítva a 2 eseten felül körülbelül 1 új esetet diagnosztizálnak.

### *A vénás thromboembolia kockázata*

A HRT a vénás thromboemboliás (VTE) események – vagyis a mélyvénás thrombosis és tüdőembólia – relatív kockázatának 1,3–3-szoros növekedésével hozható összefüggésbe. Az ilyen események nagyobb valószínűséggel fordulnak elő a hormonpótló kezelés első évében (lásd 4.4 pont). A WHI vizsgálatok eredményeit az alábbi táblázat tartalmazza:

#### **WHI vizsgálatok – A VTE többletkockázata 5 éves alkalmazást követően**

Életkor-tartomány (év)	Incidencia a placebokaron, 1000 nőre vonatkoztatva, 5 év alatt	Relatív kockázat és 95%-os CI	Többletesetek száma 1000, hormonpótló-kezelést (HRT) kapó betegre vonatkoztatva
<b>Orálisan adott, csak ösztrogént tartalmazó készítmény*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Orálisan adott, kombinált ösztrogén–progesztogén készítmény</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Hysterectomián átesett nőkkel végzett vizsgálat esetén

### *A koszorúér-betegség kockázata*

- A coronariabetegség kockázata kismértékben emelkedik a kombinált ösztrogén–progesztogén hormonpótló kezelésben részesülő, 60 év feletti betegeknél (lásd 4.4 pont).

### *Az ischaemiás stroke kockázata*

- A csak ösztrogént tartalmazó, valamint az ösztrogén–progesztogén kombinált terápia legfeljebb 1,5-szeresére növeli az ischaemiás stroke relatív kockázatát. A haemorrhagiás stroke kockázata nem növekszik a hormonpótló terápia alatt.
- Ez a relatív kockázat nem függ az életkortól vagy az alkalmazás időtartamától, viszont mivel az eleve fennálló kockázat jelentősen függ az életkortól, a hormonpótló kezelésben részesülő nőknél a stroke teljes kockázata emelkedni fog az életkor előrehaladtával (lásd 4.4 pont).

## Kombinált WHI vizsgálatok – Az ischaemiás stroke többletkockázata\* 5 évet meghaladó alkalmazás esetén

Életkor-tartomány (év)	Incidencia a placebokaron, 1000 nőre vonatkoztatva, 5 éven túl	Relatív kockázat és 95%-os CI	Többletesetek száma 1000, hormonpótló-kezelést (HRT) kapó betegre vonatkoztatva 5 éven túl
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Az ischaemiás és haemorrhagiás stroke adatait együtt kezelték.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túlادagolás

Az ösztrogén-tartalmú készítmények túlادagolásának tünete lehet a hányinger, a hányás, az emlőérzékenység, a szédülés, a hasi fájdalom, az álmoság/fáradtság; és megvonásos vérzés léphet fel. Az ösztrol 94,4 mg-os egyszeri dóziséval és a 37,8 mg-os többszöri dóziséval végzett vizsgálatok alapján a mellbimbó-érzékenység és a kismedencei fájdalom is előfordulhat tünetként. Nincs specifikus antidotum, tüneti kezelést kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai; természetes és felszintetikus ösztrogének önmagukban. ATC-kód: G03CA10.

#### Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a szintetikus ösztrol kémiaiilag és biológiailag azonos az endogén ösztrolal, amelyet a terhesség alatt a humán magzati máj termel.

Az ösztrol helyettesíti a menopausában lévő nők hiányzó ösztrogéntermelését, és enyhíti a menopausa tüneteit, beleértve a vasomotoros tüneteket (*vasomotor symptoms*, VMS) is.

#### Klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos információk

A 14,2 mg és a 18,9 mg dózisú ösztrol klinikai hatásosságát és biztonságosságát két multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban (1. és 2. vizsgálat) értékelték. Mindkét vizsgálat két részből állt: az 1. rész (randomizált, kettős vak, placebokontrollos) elsősorban a hatásosságra, a 2. rész (nyílt elrendezésű, egykarú) pedig a biztonságosságra összpontosított.

#### *Az ösztrogénhiányos tünetek enyhítése*

Az ösztrol hatásosságát a vasomotoros tünetek (VMS) enyhítésében a közepesen súlyos vagy súlyos VMS-től szenvedő postmenopausás nőknél értékelték az 1. és 2. vizsgálat 1. részében. Összesen 628, hysterectomián átesett nő (közülük 419 kapott 14,2 mg vagy 18,9 mg ösztrolt, és 209 kapott placebót), illetve 591, hysterectomián át nem esett nő (közülük 392 kapott 14,2 mg vagy 18,9 mg ösztrolt, és 199 kapott placebót) került randomizálásra.

Mindkét vizsgálatban a négy elsődleges hatásossági végpont a kiindulási értékhez képest a közepesen súlyos és súlyos VMS heti gyakoriságának és átlagos intenzitásának változása volt 4 és 12 hét után.

A klimaxos tünetek enyhülését a kezelés első néhány hete alatt sikerült elérni, és ez a kezelés teljes időtartama alatt fennmaradt.

Mindkét pivotális klinikai vizsgálatban – amelyek hysterectomián át nem esett, legalább 12 hónapja menopausában lévő nőket és hysterectomián átesett nőket is magukban foglaltak – a napi egyszeri, szájon át adott 14,2 mg és 18,9 mg ösztetrol statisztikailag szignifikáns csökkenést mutatott a közepesen súlyos és súlyos VMS heti gyakoriságában a 4. héten a placebohoz képest. Ez a statisztikailag szignifikáns csökkenés fennmaradt a 12 hetes kezelés végéig.

A napi egyszeri, szájon át adott 18,9 mg ösztetrol statisztikailag szignifikáns csökkenést mutatott a közepesen súlyos és súlyos VMS intenzitásában a 4. és a 12. héten a placebohoz képest. Az 1. vizsgálatban a 14,2 mg ösztetrol esetében is mindkét időpontban megfigyelték a statisztikailag szignifikáns csökkenést a VMS intenzitásában, azonban a 2. vizsgálatban nem.

A közepesen súlyos és súlyos VMS heti gyakoriságának és átlagos intenzitásának változására vonatkozó eredményeket (*post hoc* elemzések) a 14,2 mg ösztetrol esetében a 2. táblázat, míg a 18,9 mg ösztetrol esetében a 3. táblázat mutatja, az 1. vizsgálat 1. részéből és a 2. vizsgálat 1. részéből.

**2. táblázat: A 14,2 mg ösztetrol hatása a közepesen súlyos és súlyos vasomotoros tünetek heti gyakoriságára és átlagos intenzitására a 4. és 12. héten – hysterectomián át nem esett, legalább 12 hónapja menopausában lévő nők és hysterectomián átesett nők esetében (1. vizsgálat, 1. rész és 2. vizsgálat, 1. rész)**

Paraméter	1. vizsgálat, 1. rész		2. vizsgálat, 1. rész	
	Ösztetrol 14,2 mg	Placebo	Ösztetrol 14,2 mg	Placebo
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
<b>A VMS gyakorisága</b>				
<b>Kiindulási érték</b>				
Átlag (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 4. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95%-os CI	(-20,64; -1,65)	-	(-18,36; -1,05)	-
p-érték a placebohoz képest	0,0181	-	0,0249	-
<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 12. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Az LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95%-os CI	(-27,41; -7,64)	-	(-22,26; -4,38)	-
p-érték a placebohoz képest	0,0002	-	0,0020	-
<b>A VMS intenzitása</b>				
<b>Kiindulási érték</b>				
Átlag (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 4. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Az LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95%-os CI	(-0,51; -0,06)	-	(-0,28; 0,12)	-
p-érték a placebohoz képest	0,0096	-	0,5901	-

<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 12. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95%-os CI	(-0,78; -0,30)	-	(-0,25; 0,17)	-
p-érték a placebohoz képest	<0,0001	-	0,8533	-

CI: konfidenciaintervallum; LS átlag: legkisebb négyzetes átlagos változás a kiindulási értékhez képest, MMRM-modellből becslve; MMRM: ismételt méréses kevert modell; SD: szórás; SE: standard hiba

**3. táblázat: A 18,9 mg ösztetrol hatása a közepesen súlyos és súlyos vasomotoros tünetek heti gyakoriságára és átlagos intenzitására a 4. és 12. héten – hysterectomián át nem esett, legalább 12 hónapja menopausában lévő nők és hysterectomián átesett nők esetében (1. vizsgálat, 1. rész és 2. vizsgálat, 1. rész)**

Paraméter	1. vizsgálat, 1. rész		2. vizsgálat, 1. rész	
	Ösztetrol 18,9 mg	Placebo	Ösztetrol 18,9 mg	Placebo
	N = 197	N = 200	N = 186	N = 185
<b>A VMS gyakorisága</b>				
<b>Kiindulási érték</b>				
Átlag (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 4. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Az LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95%-os CI	(-25,60; -6,96)	-	(-19,04; -1,85)	-
p-érték a placebohoz képest	0,0002	-	0,0138	-
<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 12. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Az LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95%-os CI	(-32,39; -12,92)	-	(-24,51; -6,67)	-
p-érték a placebohoz képest	<0,0001	-	0,0002	-
<b>A VMS intenzitása</b>				
<b>Kiindulási érték</b>				
Átlag (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 4. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Az LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95%-os CI	(-0,55; -0,10)	-	(-0,46; -0,06)	-
p-érték a placebohoz képest	0,0022	-	0,0075	-
<b>Változás a kiindulási értékhez képest a 12. hétig</b>				
LS átlag (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Az LS átlagok különbsége a placebohoz képest (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95%-os CI	(-0,89; -0,42)	-	(-0,64; -0,22)	-
p-érték a placebohoz képest	<0,0001	-	<0,0001	-

CI: konfidenciaintervallum; LS átlag: legkisebb négyzetes átlagos változás a kiindulási értékhez képest, MMRM-modellből becslve; MMRM: ismételt méréses kevert modell; SD: szórás; SE: standard hiba

### *Az endometriumra vonatkozó biztonságosság*

Az endometriumra vonatkozó biztonságosságot 18,9 mg ösztetrol és 100 mg P4 folyamatos kombinációja mellett 346, hysterectomián át nem esett, postmenopausás nőnél értékelték egy 1 éves, nyílt elrendezésű vizsgálatban (1. vizsgálat, 2. rész), akik közül 325-nél állt rendelkezésre értékelhető endometrium-biopszia 1 év után. A legalább 12 hónapja menopausában lévő nők alcsoportjában az endometriumra vonatkozó biztonságosságot 316 nőnél vizsgálták, akik közül 298-nál állt rendelkezésre értékelhető endometrium-biopszia 1 év után.

A klinikai vizsgálat során a 12 hónapnál vagy a vizsgálat korai megszakításnál végzett endometrium-biopsziák értékelése 1 esetben mutatott atípiától mentes endometrium-hyperplasiát, és nem fordult elő atipikus endometrium-hyperplasia, sem endometriumcarcinoma (N = 1/325, 0,3%; kétoldali 95%-os CI: 0,0–1,7%). A legalább 12 hónapja menopauzában lévő, hysterectomián át nem esett nők alcsoportjának (n = 298) *post hoc* elemzésében a pontbecslés 0,3% volt (kétoldali 95%-os CI: 0,0–1,9%).

### *Vérzési jellemzők*

Az 1. vizsgálat 2. részében 853, hysterectomián át nem esett nő – akiknél az utolsó menstruáció óta legalább 12 hónap telt el – kapott 18,9 mg ösztetrolt tartalmazó filmtablettát és 100 mg P4-et folyamatosan, legfeljebb 53 héten keresztül. A 10-12 hónapos kezelés során a nők 37,8%-ánál nem jelentkezett vérzés vagy pecsételő vérzés. A nők 77,2%-ánál a kezelés első három hónapjában, 62,2%-ánál pedig a kezelés 10-12. hónapjában jelentkezett vérzés és/vagy pecsételő vérzés.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az ösztetrol a lenyelést követően gyorsan felszívódik. Az ösztetrol 14,2 mg, illetve 18,9 mg tablettá formájában történő bevitelét követően az átlagos plazma-csúcskoncentráció 17,9 ng/ml, illetve 17,3–20,75 ng/ml, ami az egyszeri bevételt követően 0,47-0,63 óra alatt alakul ki. Az ösztetrol-expozíció mértéke hasonló, függetlenül a táplálékbeviteltől. Az ösztetrol megfigyelt plazma-csúcskoncentráció ( $C_{max}$ -) értéke körülbelül 50%-kal csökken étkezés után. Az ösztetrol csúcskoncentrációja éhgyomri körülmények között hamarabb alakul ki, mint étkezés utáni körülmények között (a megfigyelt plazma-csúcskoncentráció elérésének [ $t_{max}$ ] mediánértéke 0,5 óra éhgyomri körülmények között, míg étkezés után 1 óra).

A tömegegyensúly-vizsgálat eredményei alapján az ösztetrol biológiai hozzáférhetősége legalább 69%-ra becsülhető.

A 14 napon keresztül naponta egyszer bevett 14,2 mg ösztetrol többszöri dózisa után a medián  $t_{max,ss}$  körülbelül 0,5 óra. A dinamikus egyensúlyi állapot (*steady-state*) 6-8 nap után érhető el. *Steady-state* esetén a  $C_{max}$  16,69 ng/ml, az átlagos koncentráció 3,08 ng/ml, a mélyponti (*trough*) koncentráció pedig 1,42 ng/ml.

A 8 napon keresztül naponta egyszer bevett 18,9 mg ösztetrol többszöri dózisa után a medián  $t_{max,ss}$  körülbelül 0,5 óra. A *steady-state* 6-8 nap után érhető el. *Steady-state* esetén a  $C_{max}$  19,6 ng/ml, az átlagos koncentráció 3,5 ng/ml, a mélyponti (*trough*) koncentráció pedig 1,59 ng/ml.

### Eloszlás

Az ösztetrol farmakokinetikáját gyors eloszlási fázis jellemzi; az orális bevitt követő első 18 órában az enterohepaticus körforgás révén eloszlik, és valószínűleg visszaszívódik. Az egyszeri 14,2 mg-os dózis szájon át történő beadása után meghatározott eloszlási térfogat nagy volt, ami azt jelzi, hogy az ösztetrol széleskörűen eloszlik a szövetekben.

Az ösztetrol nem kötődik a nemihormon-kötő globulinhoz (SHBG). Az ösztetrol mérsékelten kötődött a plazmafehérjékhez (45,5–50,4%). Az ösztetrol egyenlően oszlik el a vörösvértestek és a plazma között.

*In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy az ösztetrol a P-gp- és a BCRP-transzporterek szubsztrátja. A P-gp és a BCRP (*breast cancer resistance protein*, emlőrákrezisztencia-fehérje) aktivitását befolyásoló gyógyszerek együttese azonban valószínűleg nem okoz klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatást az ösztetrollal.

### Biotranszformáció

Szájon át történő beadás után az ösztetrol kiterjedt II. fázisú anyagcserén megy keresztül, és glükuronid-, illetve szulfátkonjugátumokat képez. Az ösztetrol két fő metabolitjának, az ösztetrol-3-glükuronidnak és az ösztetrol-16-glükuronidnak elhanyagolható ösztrogénhatása van. Az UGT2B7 a domináns UGT-izofорма, amely részt vesz az ösztetrol közvetlen glükuroniddá történő biotranszformációjában. Az ösztetrol elsősorban egy specifikus ösztrogén-szulfotranszferáz (SULT1E1) révén szulfatálódik.

### Elimináció

A megfigyelés szerint az ösztetrol terminális eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) kb. 24 óra dinamikus egyensúlyi állapotban.

15 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-ösztetrol egyszeri orális oldatának beadását követően a teljes visszanyert radioaktivitás körülbelül 69%-át a vizeletben, 21,9%-át pedig a székletben mutatták ki.

### Linearitás/nonlinearitás

Az ösztetrol plazmaszintje nem mutat releváns eltérést a dózisarányosságtól a 4,7 mg-tól 94,4 mg-ig terjedő dózistartományban (egyszeri adagolás).

### Dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai jellemzők

A dinamikus egyensúlyi állapot 6-8 nap után érhető el. A naponta egyszeri 14,2 mg, illetve 18,9 mg ösztetrol ismétlődő orális beadása után az ösztetrol maximális plazmakoncentrációja körülbelül 16,69 ng/ml, illetve 19,60 ng/ml, és ezt az adagolás után 0,18-2 óra múlva éri el. Az átlagos plazmakoncentráció 3,08 ng/ml, illetve 3,50 ng/ml. A felhalmozódás nagyon korlátozott, a napi görbe alatti terület (AUC) dinamikus egyensúlyi állapotban 60%-kal nagyobb, mint az egyszeri dózis után, és nem figyelhető meg a  $C_{\max}$  növekedése.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

Szájon át, egyszeri dózisban adott 18,9 mg ösztetrollal végeztek vizsgálatot normál májfunkciójú, enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium), közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium), illetve súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh C stádium) nőknél.

A vizsgálat során az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a normál májfunkciójú betegek  $C_{\max}$ -értékének ~1,7-szeresét,  $AUC_{\text{inf}}$ -értékének pedig ~1,1-szeresét mérték. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ~1,9-szeres  $C_{\max}$ -, valamint ~1-szeres  $AUC_{\text{inf}}$ -, súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél pedig ~5,4-szeres  $C_{\max}$ -, valamint ~1,9-szeres  $AUC_{\text{inf}}$ -értéket figyeltek meg a normál májfunkciójú betegek értékeihez képest (lásd 4.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

A vesebetegség hatását az ösztetrol farmakokinetikájára egy egyszeri orális 18,9 mg-os ösztetrol-dózissal végzett vizsgálatban értékelték normál veseműködésű, enyhe vesekárosodásban (abszolút glomerulusfiltrációs ráta [GFR]  $\geq 60$  –  $< 90$  ml/perc), közepesen súlyos vesekárosodásban (GFR  $\geq 30$  –  $< 60$  ml/perc) és súlyos vesekárosodásban (GFR  $< 30$  ml/perc) szenvedő nőknél.

Az ösztetrol  $C_{\max}$  és  $Aud_{inf}$ -értéke a normál vesefunkciójú alanyokhoz képest: 1,1-szeres, illetve ~1,7-szeres volt enyhe vesekárosodás esetén, ~1,8-szoros, illetve ~2,3-szoros volt közepesen súlyos vesekárosodás esetén, és ~1,5-szörös, illetve ~2,3-szoros volt súlyos vesekárosodás esetén.

A renalis clearance (CIR) az enyhe vesekárosodásban szenvedő csoportban 20%-kal, a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő csoportban 40%-kal, a súlyos vesekárosodásban szenvedő csoportban pedig 71%-kal csökkent a normál vesefunkciójú csoporthoz képest.

A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a közepesen súlyos és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ösztetrol plazmaexpozíciójának növekedése a normál vesefunkciójú alanyokhoz képest klinikai jelentőséggel bírhat (lásd 4.2 pont).

### Egyéb különleges betegcsoportok

#### *Etnikai csoportok*

A japán és az európai nők között nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket az ösztetrol farmakokinetikájában az ösztetrol 14,2 mg egyszeri dózisa esetén.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az ösztetrollal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok a várható ösztrogénhatásokat jelezték.

Különösen a reprodukciós toxicitási vizsgálatok mutattak ki embryo- és foetotoxicus hatásokat az állatoknál; ezek fajspecifikusnak tekinthetők.

Az ösztetrol nem tekinthető genotoxikusnak. Ismert azonban, hogy hormonális hatásuk miatt a szexuálszteroidok elősegíthetik bizonyos hormonfüggő szövetek és daganatok növekedését.

A környezeti kockázatértékelési vizsgálatok kimutatták, hogy az ösztetrol kockázatot jelenthet a vízi környezetre és a talajvízre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

laktóz-monohidrát  
karboximetilkeményítő-nátrium (A típus)  
kukoricakeményítő  
povidon K30  
magnézium-sztearát (E572)

#### Filmbevonat:

hipromellóz (E464)  
hidroxipropilcellulóz (E463)  
talkum (E553b)  
hidrogénezett gyapotmagolaj  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)  
vörös vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

28 db filmtabletta átlátszó, szintelen PVC/Al buboréksomagolásban, dobozban. A doboz egy tárolásra szolgáló tokot (etui) is tartalmaz.

Kiszerelés: 28 db, 84 db vagy 168 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Ez a gyógyszer környezeti kockázatot jelenthet (lásd 5.3. pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Richter Gedeon Nyrt.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Magyarország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Fylrevy 14.2 mg filmtabletta

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

Fylrevy 18.9 mg filmtabletta

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Richter Gedeon Nyrt.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Magyarország

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Fylrevy 14,2 mg filmtabletta  
ösztetrol

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14,2 mg ösztetrolt tartalmaz (ösztetrol-monohidrát formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. **További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!**

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta  
84 db filmtabletta  
168 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Richter Gedeon Nyrt.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Magyarország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Fylrevy 14,2 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fylrevy 14,2 mg filmtabletta  
ösztetrol

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Richter Gedeon Nyrt.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**AZ ETUI TÁROLÓTOKON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ETUI TÁROLÓTOK**

Fylrevy

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Fylrevy 18,9 mg filmtabletta  
ösztetrol

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

18,9 mg ösztetrolt tartalmaz (ösztetrol-monohidrát formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. **További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!**

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta  
84 db filmtabletta  
168 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Richter Gedeon Nyrt.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Magyarország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Fylrevy 18,9 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fylrevy 18,9 mg filmtabletta  
ösztetrol

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Richter Gedeon Nyrt.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**AZ ETUI TÁROLÓTOKON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ETUI TÁROLÓTOK**

Fylrevy

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Fylrevy 14,2 mg filmtabletta**

**Fylrevy 18,9 mg filmtabletta**

ösztetrol

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fylrevy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fylrevy szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Fylrevy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fylrevy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Fylrevy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fylrevy hormonpótló kezelésre alkalmazott készítmény, amely ösztetrolt tartalmaz. Ez egy természetes női nemi hormon (ösztrogén). A Fylrevy alkalmazható:

- posztmenopauzában lévő nőknél, akik méheltávolításon (hiszterektómia) estek át;
- posztmenopauzában lévő nőknél, akiknél a méh ép (nem történt hiszterektómia), és akiknek legalább 12 hónapja nem volt természetes menstruációs ciklusuk.

#### A menopauza utáni tünetek enyhítése

A változókorban a női szervezet által termelt ösztrogén mennyisége lecsökken. Ez olyan tüneteket okozhat, mint például melegségérzés az arcon, a nyakon és a mellkason („hőhullámok”). A Fylrevy enyhíti ezeket a menopauza utáni tüneteket. A Fylrevy-t csak akkor írják fel Önnek, ha ezek a tünetek súlyosan akadályozzák mindennapi tevékenységeinek elvégzésében.

### 2. Tudnivalók a Fylrevy szedése előtt

#### Kórtörténet és rendszeres ellenőrzés

A hormonpótló kezelés nem mentes a kockázatoktól, amelyeket mérlegelni kell, mielőtt döntenek a kezelés megkezdéséről vagy folytatásáról.

A (petefészek-elégtelenség vagy műtét miatt) korai menopauza esetén a kezeléssel korlátozottak a tapasztalatok. Ha Önénél idő előtt történt a menopauza, akkor a hormonpótló kezelés kockázatai eltérőek lehetnek. Kérjük, beszéljen erről kezelőorvosával.

Mielőtt elkezd (vagy újrakezd) a hormonpótló kezelést, kezelőorvosa ki fogja kérdezni Önt a saját és családja kórtörténetéről. Kezelőorvosa fizikális vizsgálatot is végezhet. Ennek keretében – szükség szerint – az emlők vizsgálatára és/vagy hüvelyen keresztüli vizsgálatra is sor kerülhet.

Miután elkezdte alkalmazni a Fylrevy-t, rendszeresen (legalább évente egyszer) ellenőrzésre kell járnia kezelőorvosához. Az ellenőrzések során meg fogják beszélni, hogy milyen előnyökkel és kockázatokkal jár az Ön esetében a Fylrevy-kezelés folytatása.

Kezelőorvosa javaslatának megfelelően rendszeresen járjon emlőszűrésre.

### **Ne szedje a Fylrevy-t,**

ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos az alább felsoroltakat illetően, **beszéljen kezelőorvosával**, még mielőtt elkezd alkalmazni a Fylrevy-t.

Ne szedje a Fylrevy-t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) **az ösztetrolra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **rosszindulatú emlődaganat** fennállása, gyanúja, illetve korábbi előfordulása esetén;
- **ösztrogénhormonokra érzékeny rosszindulatú daganat**, például méhnyálkahártya- (endometrium-) daganat fennállása, gyanúja, illetve korábbi előfordulása esetén;
- **bármilyen, nem tisztázott eredetű hüvelyi vérzés** esetén;
- a **méhnyálkahártya túlzott mértékű megvastagodása** (endometrium-hiperplázia) esetén, ha azt nem kezelik;
- **meglévő vagy korábban előfordult vénás vérrögzépződés** (trombózis) **esetén**. Ez kialakulhat például a lábban (mélyvénás trombózis) vagy a tüdőben (tüdőembólia);
- **véralvadási zavar** (például protein C-hiány, protein S-hiány vagy antitrombinhiány) fennállása esetén;
- olyan jelenlegi vagy a közelmúltban lezajlott betegség esetén, amelyet artériás vérrögzépződés okozott például **szívroham**, **agyi érkatasztrófa** (sztrók) vagy **angina**;
- meglévő vagy korábbi **májbetegség** esetén, amennyiben a máj működését ellenőrző vizsgálatok értékei nem tértek vissza a normál tartományba;
- porfíria (egy ritka, családon belül öröklődő [örökletes], vért érintő betegség) esetén.

Ha a fenti kórállapotok bármelyike a Fylrevy alkalmazása közben jelentkezik először, azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását és forduljon kezelőorvosához.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Fylrevy szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi problémák bármelyike előfordult már Önnél, mert ezek a Fylrevy-kezelés alatt kiújulhatnak vagy súlyosbodhatnak. Ilyen esetben gyakrabban kell ellenőrzésre járnia kezelőorvosához:

- méhfibróma (jóindulatú méhdaganat, mióma);
- méhszövet jelenléte a méhen kívül (endometriózis), vagy ha a kórelőzményében a méhnyálkahártya kóros megvastagodása (endometrium-hiperplázia) szerepel;
- a vérrögzépződés fokozott kockázata (lásd a „Vénás vérrögzépződés (trombózis)” című részt);
- ösztrogénre érzékeny rosszindulatú daganat kialakulásának fokozott kockázata (például, ha az anyánál, a lánytestvérnél vagy a nagyszülőnél előfordult rosszindulatú emlődaganat);
- magasvérnyomás-betegség;
- májbetegség, például jóindulatú májdaganat;
- cukorbetegség;
- epekövesség;
- migrén vagy súlyos fejfájás;
- olyan immunrendszeri betegség, amely a test több szervét is érinti (szisztémás lupusz eritematózus, rövidítve SLE);
- epilepszia;

- asztma;
- a dobhártyát és a hallást befolyásoló betegség (otoszklerózis);
- nagyon magas vérzsír-szint (trigliceridszint);
- szívproblémák vagy veseproblémák okozta folyadék-visszatartás;
- örökletes vagy nem örökletes (szerzett) angioödéma.

**Hagyja abba a Fylrevy alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz,** ha a hormonpótló kezelés folyamán az alábbiak bármelyikét észleli:

- a „Ne szedje a Fylrevy-t” című részben felsorolt bármelyik állapotot;
- a bőr és a szemfehérje besárgulását (sárgaságot). Ez májbetegség jele lehet.
- az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzadását és/vagy nyelési nehézséget vagy csalánkiütést, amelyekhez nehézlégzés is társul – ezek angioödémára utalnak;
- a vérnyomás jelentős megemelkedését (a fejfájás, a fáradtság, a szédülés lehetnek ennek a tünetei);
- migrénszerű fejfájást, amely először fordul elő;
- terhességet;
- vérrögképződésre utaló jeleket, például:
  - a lábak fájdalmas duzzanata és vörösödése;
  - hirtelen jelentkező mellkasi fájdalom;
  - nehézlégzés.

További információkért lásd a „Vénás vérrögképződés (trombózis)” című részt.

**Megjegyzés:** A Fylrevy nem fogamzásgátló. Ha az utolsó menstruációja óta kevesebb mint 12 hónap telt el, vagy még nincs 50 éves, akkor szükség lehet fogamzásgátlás alkalmazására is a terhesség megelőzése érdekében. Kérje kezelőorvosa tanácsát.

### **A hormonpótló kezelés és a rosszindulatú daganat**

#### **A méhnyálkahártya megvastagodása (endometrium-hiperplázia) és a méhnyálkahártya (endometrium) daganatos megbetegedése**

A csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés alkalmazása megnöveli a méhnyálkahártya kóros megvastagodásának (endometrium-hiperplázia) és a méhnyálkahártya (endometrium) daganatos megbetegedésének a kockázatát.

Ha az ösztrogén mellett progesztogént is szed 28 naponként legalább 12 napon át, Ön védve lesz ettől a többletkockázattól. Ezért – ha Ön nem esett át méheltávolításon – kezelőorvosa fel fog írni Önnek egy progesztogént tartalmazó készítményt is. Ha Ön átesett méheltávolításon (hiszterektoomia), beszélje meg kezelőorvosával, hogy biztonságosan alkalmazhatja-e ezt a készítményt progesztogén nélkül is.

Azoknál a nőknél, akik nem estek át méheltávolításon, és nem részesülnek hormonpótló kezelésben, 50 és 65 éves kor között az endometrium rosszindulatú daganata 1000-ból 5 nőnél fordul elő.

Azon 50–65 éves nőknél, akik nem estek át méheltávolításon, és csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelésben részesülnek, 1000-ból 10–60 nő esetében diagnosztizálnak rosszindulatú endometrium-daganatot (azaz 5–55 többletesetről van szó), attól függően, hogy milyen adagban és mennyi ideig történik a kezelés.

A Fylrevy nagyobb adag ösztrogént tartalmaz, mint az egyéb, csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló készítmények. A Fylrevy és egy progesztogén-készítmény egyidejű alkalmazása esetében nem ismert az endometrium rosszindulatú daganatának kockázata.

#### **Rosszindulatú emlődaganat**

A bizonyítékok szerint a rosszindulatú emlődaganat kockázata fokozott az ösztrogén–progesztogén kombinációt vagy a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés alkalmazása esetén. A többletkockázat attól függ, hogy Ön mennyi ideig alkalmazza a hormonpótló kezelést. A

többletkockázat 3 éves alkalmazás után válik nyilvánvalóvá. A hormonpótló kezelés befejezése után a fokozott kockázat idővel csökken, de a kockázat 10 évig vagy még tovább is fennállhat, ha Ön több mint 5 évig kapott hormonpótló kezelést.

#### *Összehasonlításként:*

Az 50–54 éves, hormonpótló kezelésben nem részesülő nők esetében 5 év alatt 1000-ból átlagosan 13-17 nőnél diagnosztizálnak rosszindulatú emlődaganatot.

Azon nők esetében, akik 50 éves koruktól 5 éven át alkalmaznak csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000-ból 16-17 nő válik érintetté (ez 0-3 többletesetet jelent).

Azon nők esetében, akik 50 éves koruktól 5 éven át alkalmaznak ösztrogén–progesztogén kombinációt tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000-ból 21 nő válik érintetté (ez 4-8 többletesetet jelent).

Az 50–59 éves, hormonpótló kezelésben nem részesülő nők esetében 10 év alatt 1000-ból átlagosan 27 nőnél diagnosztizálnak rosszindulatú emlődaganatot.

Azon 50 éves nők esetében, akik 10 évig alkalmaznak csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000-ból 34 nő válik érintetté (ez 7 többletesetet jelent).

Azon 50 éves nők esetében, akik 10 évig alkalmaznak ösztrogén–progesztogén kombinációt tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000-ból 48 nő válik érintetté (ez 21 többletesetet jelent).

#### **Rendszeresen végezzen önvizsgálatot az emlők ellenőrzésére! Forduljon kezelőorvosához, ha bármilyen elváltozást észlel, mint például:**

- a bőr gödrösödése;
- a mellbimbó elváltozásai;
- látható vagy tapintható csomók.

A fentiekben túl ajánlott részt venni mammográfiái szűrővizsgálaton, amikor erre lehetősége van. A mammográfiás szűrésen fontos, hogy tájékoztassa a röntgenfelvételt készítő egészségügyi szakembert arról, hogy Ön hormonpótló kezelést kap, mert ez a kezelés növelheti az emlő sűrűségét, amely befolyásolhatja a szűrés eredményét. Ahol az emlő sűrűsége nagyobb, a mammográfia nem biztos, hogy minden csomót kimutat.

#### **Rosszindulatú petefészek-daganat**

A petefészek rosszindulatú daganata ritka – sokkal ritkább, mint az emlőé. A csak ösztrogént tartalmazó és a kombinált ösztrogén–progesztogén-tartalmú hormonpótló kezelés a rosszindulatú petefészek-daganat kismértékben emelkedett kockázatával jár.

A rosszindulatú petefészek-daganat kockázata az életkorral változik. Például az 50–54 éves, hormonpótló kezelésben nem részesülő nők esetében 5 év alatt 2000-ből körülbelül 2 nőnél diagnosztizálnak rosszindulatú petefészekdaganatot. Az 5 évig hormonpótló kezelésben részesülő nőknél 2000-ből körülbelül 3 eset fordul elő (vagyis ez körülbelül 1 többleteset).

#### **A hormonpótló kezelés hatása a szívre és a keringésre**

##### **Vénás vérrögződés (trombózis)**

A vénás vérrögződés kockázata kb. 1,3–3-szor nagyobb a hormonpótló kezelésben részesülő, mint az abban nem részesülő nőknél, különösen az alkalmazás első évében.

A vérrögződés súlyos is lehet, és ha a keletkezett vérrög eljut a tüdőbe, akkor mellkasi fájdalmat, légszomjat, ájulást vagy akár halált is okozhat.

A vénás vérrög kialakulásának valószínűsége nő az életkorral, valamint akkor, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezen állapotok bármelyike vonatkozik Önre:

- nagyműtét, sérülés vagy betegség miatt hosszú ideig nem tud járni (lásd még 3. pont, „Ha Önnél műtét elvégzése szükséges”);
- jelentősen túlsúlyos (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>);
- véralvadási zavarban szenved, amely miatt hosszú távú véralvadásgátló kezelésre szorul;
- közeli hozzátartozói körében előfordult a lábat, a tüdőt vagy más szervet érintő vérrögképződés;
- Ön szisztémás lupusz eritematózusban (SLE) szenved;
- Önnek daganatos betegsége van.

A vérrögképződésre utaló jelek leírását lásd a „Hagyja abba a Fylrevy alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz” című részben.

#### *Összehasonlításként:*

A hormonpótló kezelésben nem részesülő, 50-es éveikben járó nőknél 5 év alatt 1000-ból átlagosan 4-7 nő esetében várható vénás vérrögképződés.

Az 5 éven át ösztrogén–progesztogén hormonpótló kezelésben részesülő, 50-es éveikben járó nőknél 1000-ból 9-12 nő esetében fordul elő vénás vérrögképződés (ez 5 többletesetet jelent).

Az 5 éven át csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelésben részesülő, 50-es éveikben járó, méheltávolításon átesett nőknél 1000-ból 5-8 nő esetében fordul elő vénás vérrögképződés (ez 1 többletesetet jelent).

#### **Szívbetegség (szívroham)**

Nincs rá bizonyíték, hogy a hormonpótló kezelés megelőzi a szívrohamot.

Az ösztrogén–progesztogén hormonpótló kezelésben részesülő, 60 éves és idősebb nőknél valamivel nagyobb a szívbetegség kialakulásának valószínűsége, mint azoknál, akik nem részesülnek semmilyen hormonpótló kezelésben.

Azoknál a nőknél, akik méheltávolításon estek át, és csak ösztrogént tartalmazó terápiát alkalmaznak, nem emelkedett a szívbetegség kialakulásának a kockázata.

#### **Agyi érkatasztrófa (sztrók)**

A sztrók előfordulásának a kockázata körülbelül másfélszer nagyobb a hormonpótló kezelésben részesülőknél, mint az abban nem részesülőknél. A sztrók hormonpótló kezelés miatt előforduló többleteseteinek száma az életkorral nő.

#### *Összehasonlításként:*

A hormonpótló kezelésben nem részesülő, 50-es éveikben járó nőknél 5 év alatt 1000-ból 8 nő esetében várható sztrók előfordulása. A hormonpótló kezelésben részesülő, 50-es éveikben járó nőknél 5 év alatt 1000-ból 11 nő esetében várható sztrók előfordulása (ami 3 többletesetet jelent).

#### **Egyéb állapotok**

A hormonpótló kezelés nem előzi meg a memóriazavart. Bizonyos adatok arra utalnak, hogy a memóriazavar kockázata nagyobb azoknál a nőknél, akik a hormonpótló kezelést 65 éves koruk után kezdik el. Kérje kezelőorvosa tanácsát.

#### **Gyermekek és serdülők**

A Fylrevy-t gyermekek és serdülők nem szedhetik.

#### **Egyéb gyógyszerek és a Fylrevy**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket, a gyógynövénykészítményeket vagy egyéb természetes alapú készítményeket is.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják egyes hormonpótló készítmények hatását. Csekély a valószínűsége, hogy a Fylrevy más gyógyszerekkel kölcsönhatásba lép.

A hormonpótló kezelés befolyásolhatja más gyógyszerek hatását:

- A hepatitisz-C-vírus- (HCV-) fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir – ribavirinnel együtt vagy anélkül adva – kombinációs terápia, illetve a glekaprevir/pibrentaszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelés) a máj működésére vonatkozó laboreredményekben emelkedést okozhat (a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT, ALAT] májenzim szintjének emelkedése) az etinilösztadiol-tartalmú kombinált hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknél. A Fylrevy etinilösztadiol helyett ösztetrolt tartalmaz. Nem ismert, hogy akkor is előfordulhat-e GPT májenzimszint-emelkedés, amikor a Fylrevy-t a HCV elleni kombinációs terápiával együtt alkalmazzák.

### **Laboratóriumi vizsgálatok**

Ha vérvizsgálat válik szükségessé, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a laboratórium munkatársait, hogy Fylrevy-t szed, mert ez a gyógyszer befolyásolhatja bizonyos vizsgálatok eredményeit.

### **Az étel és az ital hatása a Fylrevy-re**

A Fylrevy bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is, szükség esetén kis mennyiségű vízzel.

### **Terhesség és szoptatás**

A Fylrevy-t kizárólag a posztmenopauzában lévő nők alkalmazhatják. Ha teherbe esik, azonnal hagyja abba a Fylrevy alkalmazását és forduljon kezelőorvosához.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Fylrevy nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Fylrevy laktózt és nátriumot tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Fylrevy-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa arra fog törekedni, hogy a legkisebb adagot írja fel a tünet kezeléséhez szükséges legrövidebb időre.

Méheltávolításon átesett nőknél a Fylrevy 18,9 mg-ot kell alkalmazni.

Beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ez az adag túl erős vagy nem elég erős.

Mindennap egy tablettát vegyen be, lehetőleg azonos időben, szükség esetén kevés vízzel. Folyamatos adagolás javasolt.

Azoknál a nőknél, akiknél a méh ép, rendszertelen hüvelyi vérzés vagy pecsételő vérzés (minimális vérvesztés, legfeljebb egy tampont igényel) léphet fel a Fylrevy szedése alatt, főként a kezelés első 3 hónapjában. Tartós vagy jelentős hüvelyi vérzés esetén forduljon kezelőorvosához.

Ha a méh megtartott, a Fylrevy-t progesztogénnel együtt kell szedni a kezelőorvos által előírt módon.

### **Ha az előírtnál több Fylrevy-t vett be**

Nincs arra vonatkozó adat, hogy túl sok Fylrevy tablettá bevétele súlyos károsodást okozna.

Ha egyszerre több tablettát vett be, hányingere lehet, hányhat, alhasi fájdalom vagy hüvelyi vérzés

jelentkezhet, vagy a mellbimbója fájdalmassá válhat.

Ha túl sok Fylrevy tablettát vett be, vagy tudomására jut, hogy gyermek vett be a tablettából, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Fylrevy-t**

Ha a szokásos időben elfelejtett bevenni egy tablettát, azt a lehető leghamarabb pótolnia kell. Ha több mint 12 óra telt el, ne vegye be a kimaradt tablettát, hanem a következő tablettát a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Azoknál a nőknél, akiknél a méh megtartott, a kihagyott tablettá meg növelheti az áttöréses vérzés vagy pecsételő vérzés előfordulásának valószínűségét.

#### **Ha abbahagyja a Fylrevy szedését**

Bármikor abbahagyhatja a Fylrevy szedését. A Fylrevy szedésének abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### **Ha Önnél műtét elvégzése szükséges**

Ha műtét előtt áll, mondja el a sebésznek, hogy Fylrevy-t szed. Előfordulhat, hogy a műtét előtt körülbelül 4-6 héttel abba kell hagynia a Fylrevy szedését, hogy csökkenjen a vérrögképződés kockázata (lásd 2. pont, „Vénás vérrögképződés [trombózis]”). Kérdezze meg kezelőorvosát, mikor kezdheti újra a Fylrevy szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi betegségek előfordulásáról gyakrabban számoltak be hormonpótló kezelésben részesülő nőknél, mint azoknál, akik nem részesülnek hormonpótló kezelésben:

- rosszindulatú emlődaganat;
- a méhnyálkahártya (endometrium) kóros megvastagodása (endometrium-hiperplázia) vagy rosszindulatú daganata;
- rosszindulatú petefészek-daganat;
- vérrögképződés a láb vagy a tüdő vénáiban (vénas tromboembólia);
- szívbetegség;
- agyi érkatasztrófa (sztrók);
- lehetséges memóriazavar, ha a hormonpótló kezelést 65 éves kor felett kezdték.

Ösztretrol-tartalmú hormonpótló terápiás készítménnyel kapcsolatban nem áll rendelkezésre tapasztalat.

Ezekkel a mellékhatásokkal kapcsolatban további információk olvashatók a 2. pontban.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be ösztretrollal összefüggésben:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hüvelyi vérzés;
- a méhnyálkahártya (endometrium) megvastagodása.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gombás hüvelyfertőzés (kandidiázis);
- a méhizomzat jóindulatú növekedése (leiomióma);
- szédülés;
- alhasi fájdalom;
- hasi fájdalom;

- puffadás;
- hányinger;
- székrekedés;
- végtagfájdalom;
- a méhnyálkahártya rendellenes burjánzása;
- emlőfájdalom;
- emlőérzékenység;
- fájdalom a mellbimbókban;
- méhösszehúzódások;
- hüvelyváladékozás;
- viszkető szeméremtest vagy hüvely;
- rendkívüli fáradtság;
- testsúlygyarapodás.

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vénákban kialakuló ártalmas vérrög, mint például:
  - a lábszárban vagy a lábban (azaz mélyvénás trombózis);
  - a tüdőben (azaz tüdőembólia).
- csalánkiütés, amely viszket;
- a méh nyálkahártyájának túlzott megvastagodása (endometrium-hiperplázia);
- kis kinövések (polipok) az emlőben;
- a méhnyálkahártya (endometrium) benövése a méh izomrétegébe (adenomiózis);
- csomó az emlőben;
- duzzadt emlők;
- petefészekciszta;
- a kar vagy a láb (végtagok) duzzanata.

Az alábbi mellékhatásokról egyéb hormonpótló kezeléssel összefüggésben számoltak be:

- epehólyag-betegség;
- különféle bőrbetegségek:
  - a bőr elszíneződése, különösen az arcon vagy a nyakon, úgynevezett „terhességi foltok” (kloazma);
  - fájdalmas, vöröses bőrcsomók (eritéma nodózum);
  - kiütés céltábla alakú kivörösődéssel vagy sebekkel (eritéma multiforme).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Fylrevy-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Fylrevy filmtabletta?

- A készítmény hatóanyaga az ösztetrol.

#### Fylrevy 14,2 mg filmtabletta

14,2 mg ösztetrolt tartalmaz (ösztetrol-monohidrát formájában) filmtablettánként.

#### Fylrevy 18,9 mg filmtabletta

18,92 mg ösztetrolt tartalmaz (ösztetrol-monohidrát formájában) filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:

Tablettamag: laktóz-monohidrát, karboximetilkenyítő-nátrium (A típus) (lásd 2. pont, „A Fylrevy laktózt és nátriumot tartalmaz”), kukoricakeményítő, povidon K30, magnézium-sztearát (E 572).

Filmbevonat: hipromellóz (E464), hidroxipropilcellulóz (E463), talkum (E553b), hidrogénezett gyapotmagolaj, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)

### Milyen a Fylrevy filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

#### Fylrevy 14,2 mg filmtabletta

Narancssárga, 6 mm átmérőjű, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán csepp alakú mélynyomású jelzéssel ellátva.

#### Fylrevy 18,9 mg filmtabletta

Sárga, 6 mm átmérőjű, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán csepp alakú mélynyomású jelzéssel ellátva.

28 db filmtabletta átlátszó, szintelen PVC/Al buboréksomagolásban, dobozban. A doboz egy tárolásra szolgáló tokot (etui) is tartalmaz.

Kiszerezések: 28 db, 84 db vagy 168 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Richter Gedeon Nyrt.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Magyarország

### Gyártó

Richter Gedeon Nyrt.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Magyarország

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Németország

### A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.