

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FYLREVVY 14,2 mg compresse rivestite con film  
FYLREVVY 18,9 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### FYLREVVY 14,2 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 14,2 mg di estetrolo (come estetrolo monoidrato).

#### *Eccipiente con effetto noto*

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 42,9 mg di lattosio monoidrato.

### FYLREVVY 18,9 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 18,9 mg di estetrolo (come estetrolo monoidrato).

#### *Eccipiente con effetto noto*

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 37,9 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

### FYLREVVY 14,2 mg compresse rivestite con film

La compressa rivestita con film è di colore arancione, diametro 6 mm, forma rotonda, biconvessa con incisione a forma di goccia su un lato.

### FYLREVVY 18,9 mg compresse rivestite con film

La compressa rivestita con film è di colore giallo, diametro 6 mm, rotondo, biconvesso con incisione a forma di goccia su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza di estrogeni nelle donne in postmenopausa sottoposte a isterectomia.

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza di estrogeni nelle donne in postmenopausa non sottoposte a isterectomia con almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

FYLREVVY è un medicinale a base di solo estrogeni.

### Posologia

Una compressa deve essere assunta per via orale una volta al giorno, all'incirca alla stessa ora, con o senza cibo, se necessario con una piccola quantità di acqua.

Si raccomanda la somministrazione continua.

Per l'inizio e il proseguimento del trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere impiegata la dose minima efficace per la più breve durata possibile (vedere paragrafo 4.4).

#### *Donne con utero*

Bisogna iniziare il trattamento con FYLREVVY 14,2 mg. In caso di risposta insufficiente, misurata come riduzione dei sintomi, la dose può essere aumentata a FYLREVVY 18,9 mg.

Un progestinico approvato per l'aggiunta al trattamento con estrogeni deve essere somministrato in modo continuativo.

#### *Donne sottoposte a isterectomia*

La dose deve essere di FYLREVVY 18,9 mg.

A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, non è raccomandato l'aggiunta di un progestinico nelle donne sottoposte a isterectomia.

#### *Avvio o modifica del trattamento*

Nelle donne che non assumono TOS, o in quelle che passano da un prodotto TOS a base di solo estrogeno o da un TOS a regime combinato continuo, il trattamento può essere iniziato in qualsiasi giorno conveniente per la paziente. Nelle donne che cambiano da un regime TOS ciclico o sequenziale, il trattamento deve iniziare il giorno successivo al completamento del regime precedente.

#### *Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse*

Se si è dimenticato di assumere una compressa, la prenda non appena possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, continui il trattamento con la compressa successiva senza assumere quella dimenticata.

Le compresse dimenticate possono aumentare la probabilità di sanguinamento intermestruale o spotting nelle donne con utero.

#### *Compromissione epatica*

Estetrolo è controindicato nelle donne con grave insufficienza epatica fintanto che i valori della funzionalità epatica non siano tornati alla normalità (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Estetrolo non è raccomandato nelle donne con insufficienza renale moderata o grave.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi è alcun uso rilevante di estetrolo nella popolazione pediatrica per l'indicazione della terapia ormonale sostitutiva per i sintomi da carenza di estrogeni nelle donne in postmenopausa.

#### *Anziani*

La sicurezza e l'efficacia di estetrolo non sono state studiate nelle donne di età superiore ai 65 anni che iniziano il trattamento. Per questa popolazione, non può essere formulata alcuna raccomandazione sulla dose.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Cancro della mammella accertato, sospetto o pregresso;
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati, pregressi o sospetti (ad es. cancro dell'endometrio);
- Sanguinamento genitale non diagnosticato;
- Iperplasia endometriale non trattata;
- Tromboembolismo venoso in atto o pregresso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Disturbi trombofilici accertati (ad es. deficit di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o pregressa (ad es. infarto miocardico, angina);
- Presenza o storia di grave malattia epatica, finché i valori della funzionalità epatica non siano tornati alla normalità;
- Porfiria.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La percentuale di sanguinamento vaginale è stata del 66,8% e quella di endometrio proliferativo disordinato del 5,4% nello studio pivotale di fase 3 condotto su donne non isterectomizzate con almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione trattate con estetrolo 18,9 mg in terapia continua in associazione con progesterone (P4) 100 mg (vedere anche la sezione 4.8). È possibile utilizzare dosi più elevate di P4 o un altro progestinico approvato in aggiunta al trattamento con estrogeni; tuttavia, non sono disponibili dati sulla sicurezza e la tollerabilità in associazione con estetrolo.

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, estetrolo deve essere somministrato solo in caso di sintomi che compromettono la qualità della vita. In tutti i casi, è necessario valutare attentamente i rischi e i benefici almeno una volta all'anno e la terapia ormonale sostitutiva deve essere proseguita solo se i benefici superano i rischi.

Le prove relative ai rischi associati alla terapia ormonale sostitutiva nel trattamento della menopausa precoce sono limitate. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne più anziane.

#### Esame medico/follow up

Prima di iniziare o riprendere il trattamento con TOS, si deve raccogliere un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame obiettivo (comprendente pelvi e mammelle) deve essere guidato dall'anamnesi e dalle controindicazioni e precauzioni per l'impiego. Durante il trattamento, si raccomanda di effettuare controlli periodici di natura e frequenza modulate sulle necessità della singola paziente. Le donne devono essere informate circa le modificazioni delle mammelle da segnalare al medico o all'infermiere (vedere di seguito 'Cancro della mammella'). Dovranno essere effettuati esami diagnostici, compresi opportuni esami di imaging quali la mammografia, in conformità alle procedure di screening attualmente accettate, modificate in funzione delle necessità cliniche della singola paziente.

#### Condizioni che necessitano di monitoraggio

Se è presente una qualsiasi delle seguenti condizioni, se si è verificata in precedenza e/o si è aggravata durante la gravidanza o trattamenti ormonali precedenti, la paziente dovrà essere monitorata attentamente. Si deve tenere presente che queste condizioni potrebbero ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con estetrol, in particolare:

- Leiomioma (fibromi dell'utero) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad esempio ereditarietà di 1° grado per il cancro della mammella
- Ipertensione
- Patologie epatiche (ad esempio adenoma del fegato)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o (grave) cefalea
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi di iperplasia dell'endometrio (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi

#### Motivi per un'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere interrotta nel caso in cui venga scoperta una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzionalità epatica;
- Aumento significativo della pressione arteriosa;
- Nuova insorgenza di cefalea tipo emicrania;
- Gravidanza.

#### Iperplasia e carcinoma dell'endometrio

Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio aumenta in seguito alla somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati. L'aumento del rischio di cancro dell'endometrio segnalato tra le utilizzatrici di soli estrogeni è da 2 a 12 volte superiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata del trattamento e della dose degli estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento il rischio può restare elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta di un progestinico nella terapia combinata continua con estrogeni e progestinici nelle donne non sottoposte a isterectomia previene il rischio eccessivo associato alla terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni.

Durante il primo mese di trattamento si possono verificare metrorragie da interruzione o perdite. Se le metrorragie da interruzione o le perdite si presentano dopo qualche tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo che la terapia è stata interrotta, se ne dovrà accertare la causa, con esami che potrebbero comprendere una biopsia dell'endometrio per escludere la presenza di tumore maligno endometriale.

La stimolazione estrogenica non contrastata può portare a una trasformazione premaligna o maligna nei focolai residui di endometriosi. Pertanto, l'aggiunta di progestinici alla terapia sostitutiva con estrogeni dovrebbe essere presa in considerazione nelle donne che hanno subito un'isterectomia a causa dell'endometriosi, se è noto che presentano endometriosi residua.

#### Cancro della mammella

Le evidenze generali dimostrano un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne che assumono una TOS combinata a base di estrogeni e progestinici o solo estrogeni, che dipende dalla durata dell'assunzione della TOS.

#### *Terapia a base di soli estrogeni*

Lo studio Women's Health Initiative (WHI) non ha riscontrato nessun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne sottoposte a isterectomia che assumevano una terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella, sostanzialmente inferiore a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

I risultati derivanti da un'ampia metanalisi hanno dimostrato che, dall'interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, e il tempo necessario per tornare al basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo.

La terapia ormonale sostitutiva, in particolare quella combinata con estrogeni e progestinici, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può influire negativamente sulla diagnosi radiologica del cancro al seno.

#### Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni o combinata con estrogeni e progestinici, che si manifesta entro 5 anni di utilizzo e si riduce con il tempo dopo l'interruzione.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una terapia ormonale sostitutiva combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

#### Tromboembolismo venoso

TOS è associata a un aumento di 1,3-3 volte del rischio di sviluppo di tromboembolismo venoso (TEV), ovvero trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La comparsa di un tale evento è più probabile nel primo anno di terapia ormonale sostitutiva che successivamente (vedere paragrafo 4.8).

Le pazienti affette da condizioni trombofiliche sono soggette a un rischio maggiore di TEV e la TOS può aumentare tale rischio. La TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono impiego di estrogeni, età avanzata, intervento chirurgico maggiore, immobilizzazione prolungata, obesità (Indice di Massa Corporea IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), periodo della gravidanza/postparto, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste unanimità relativamente al possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Come per tutti i pazienti postoperatori, devono essere prese in considerazione misure profilattiche per prevenire l'insorgenza di TEV in seguito a un intervento chirurgico. Se si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente l'impiego di TOS da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non dovrà ricominciare fino a quando la paziente non avrà riacquisito una completa mobilità.

Alle donne che non presentano anamnesi personale di TEV, ma che hanno un parente di primo grado con anamnesi di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un attento counselling sulle limitazioni dello stesso (solo una parte dei difetti trombofilici viene identificata dallo screening). Se si identifica un difetto trombofilico correlato alla trombosi in membri della famiglia o

se il difetto è “grave” (ad esempio deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C o una combinazione di difetti) la TOS è controindicata.

Per le donne che seguono già una terapia anticoagulante cronica è necessaria un’attenta valutazione dei rischi e dei benefici della TOS.

Se dopo l’inizio del trattamento con TOS si dovesse verificare una TEV, il trattamento dovrà essere interrotto immediatamente. Le donne devono essere avvisate di contattare immediatamente il medico se avvertono un potenziale sintomo tromboembolico (ad es. tumefazione dolorosa di una gamba, improvviso dolore al torace, dispnea).

#### Malattia coronarica

Non esistono prove provenienti da studi randomizzati controllati che dimostrino la protezione contro l’infarto miocardico nelle donne con o senza malattia coronarica preesistente che hanno ricevuto una TOS combinata a base di estrogeni e progestinici o solo estrogeni.

#### *Solo estrogeni*

Studi controllati randomizzati non hanno mostrato evidenza di un aumento del rischio di malattia coronarica nelle donne sottoposte a isterectomia che utilizzano una terapia a base di soli estrogeni.

#### Malattia coronarica

Terapia a base di associazione di estrogeni e progestinici o a base di soli estrogeni è associata a un aumento fino a 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l’età o il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale è fortemente dipendente dall’età, il rischio complessivo per le donne che assumono TOS aumenterà con l’età (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione di liquidi e quindi le pazienti affette da disfunzione cardiaca o renale devono essere monitorate attentamente.

Le donne con ipertrigliceridemia preesistente dovranno essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva con estrogeni o la terapia ormonale sostitutiva, perché sono stati segnalati rari casi di forti aumenti dei trigliceridi plasmatici, che hanno portato a sviluppo di pancreatite con la terapia estrogenica in presenza di questa condizione.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell’angioedema ereditario e acquisito.

Gli estrogeni determinano un aumento della globulina di legame tiroidea (TBG), che causa un incremento dell’ormone tiroideo totale circolante, misurato in termini di iodio legato alle proteine (PBI), livelli di T4 (mediante colonna o dosaggio radioimmunologico) o livelli di T3 (mediante dosaggio radioimmunologico). La captazione di T3 su resina è ridotta e riflette l’elevata globulina di legame tiroidea. Le concentrazioni di T4 e di T3 liberi sono inalterate. Possono risultare elevati i livelli sierici di altre proteine di legame, quali la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), che determinano un aumento rispettivamente dei corticosteroidi e degli ormoni sessuali circolanti. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono invariate. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (angiotensinogeno/substrato della renina, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).

L’uso della terapia ormonale sostitutiva non migliora le funzioni cognitive. Esistono alcune evidenze che indicano un aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano a utilizzare una terapia ormonale sostitutiva combinata continua o solo a base di estrogeni dopo i 65 anni.

#### Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT)

Durante gli studi clinici condotti su pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con il regime combinato ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con e senza ribavirina, sono stati osservati aumenti dell'ALT superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) significativamente più frequenti nelle donne che assumevano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i contraccettivi ormonali combinati (CHC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti dell'ALT nelle donne che assumevano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i CHC. Le donne che assumono medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina hanno presentato un tasso di aumento dell'ALT simile a quello delle donne che non assumono estrogeni; tuttavia, dato il numero limitato di donne che assumono questi altri estrogeni, è necessaria cautela nella somministrazione concomitante con i seguenti regimi farmacologici combinati: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Vedere paragrafo 4.5.

### Eccipienti

#### *Lattosio*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetti di altri medicinali sull'estetrolo

L'estetrolo viene prevalentemente glucuronizzato dall'enzima UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) 2B7. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra l'estetrolo e l'acido valproico, un potente inibitore dell'UGT.

Gli enzimi del citocromo P450 (CYP450) non svolgono un ruolo importante nel metabolismo dell'estetrolo. È quindi improbabile che si verifichi un'interazione dell'estetrolo con sostanze note per indurre o inibire gli enzimi CYP450.

### Effetti dell'estetrolo su altri medicinali

Sulla base di studi di inibizione *in vitro*, è improbabile che si verifichi un'interazione dell'estetrolo con il metabolismo di altre sostanze attive.

### Interazioni farmacodinamiche

Durante gli studi clinici con il regime farmacologico combinato ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, gli aumenti dell'ALT superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) sono stati significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Inoltre, anche con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti dell'ALT nelle donne che assumevano farmaci contenenti etinilestradiolo, come i COC.

Le donne che assumono medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina hanno presentato un tasso di aumento dell'ALT simile a quello delle donne che non assumono estrogeni; tuttavia, dato il numero limitato di donne che assumono questi altri estrogeni, è necessaria cautela nella somministrazione concomitante con i seguenti regimi farmacologici combinati: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.4).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

FYLREVV non è indicato durante la gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dell'esperienza sugli animali, non si possono escludere effetti nocivi dovuti all'azione ormonale del principio attivo.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora sull'esposizione involontaria del feto agli estrogeni non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

### Allattamento

FYLREVV non è indicato durante l'allattamento.

### Fertilità

FYLREVV non è indicato nelle donne in età fertile.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

FYLREVV non ha alcun effetto o ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti segnalate nelle donne in postmenopausa non sottoposte a isterectomia, con almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione, esposte ad estetrolo in associazione con progesterone, includevano ispessimento dell'endometrio (> 4 mm, 71,3%), emorragia vaginale (66,8%) ed endometrio proliferativo disordinato (DPE) (5,4%). Le altre reazioni avverse più frequenti segnalate nelle donne con o senza utero sono state tensione mammaria (8,7%) e dolore al seno (5,6%). A parte le reazioni avverse correlate all'utero, non sono state riscontrate altre differenze nel profilo di sicurezza nelle donne con o senza utero.

### *Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse*

La sicurezza dell'estetrolo è stata valutata in uno studio clinico di fase 2 e in due studi clinici di fase 3 (Studio 1 e Studio 2) che hanno coinvolto 2 606 donne in postmenopausa (1 290 sono state trattate con estetrolo 14,2 mg o 18,9 mg da solo, 463 sono state trattate con placebo e 853 con almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione sono state trattate con estetrolo 18,9 mg in associazione continua con P4100 mg).

Le reazioni avverse al farmaco osservate durante gli studi clinici sono elencate nella Tabella 1 e classificate in base alla frequenza e alla classe di organi e sistemi. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Reazioni avverse ai farmaci**

Classificazione per sistemi e	Molto comune	Comune	Non comune
-------------------------------	--------------	--------	------------

<b>organi</b>			
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Candidiasi vulvovaginale	
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)</b>		Leiomioma uterino	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri	
<b>Patologie vascolari</b>			Tromboembolismo venoso
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolore addominale inferiore <sup>a</sup> , Dolore addominale, Distensione addominale Nausea,  Stipsi	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Orticaria
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore a un arto	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Emorragia vaginale <sup>b</sup> , Ispessimento dell'endometrio	Endometrio proliferativo disordinato, Dolore mammario, Dolorabilità mammaria, Dolore del capezzolo, Spasmo dell'utero, Secrezione vaginale,  Prurito vulvovaginale	Iperplasia dell'endometrio, Polipo dell'endometrio <sup>c</sup> , Adenomiosi, Massa in sede mammaria <sup>d</sup> , Tumefazione mammaria <sup>e</sup> , Cisti ovarica,
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia	Tumefazione periferica
<b>Esami diagnostici</b>		Peso aumentato	

<sup>a</sup> Include dolore pelvico

<sup>b</sup> Include emorragia uterine e sanguinamento intermestruale

<sup>c</sup> Include polipo cervicale e polipo dell'utero

<sup>d</sup> Include tumore filloide, cisti della mammella, scansione della mammella anormale

<sup>e</sup> Include aumento del volume mammario, congestione mammaria

### Descrizione di determinate reazioni avverse

#### *Rischio di cancro della mammella*

- Nelle donne che assumono una terapia combinata a base di estrogeni e progestinici per più di 5 anni si registra un aumento fino al doppio del rischio di diagnosi di cancro al seno.
- L'aumento del rischio per coloro che utilizzano una terapia a base di soli estrogeni è inferiore rispetto a quello che si osserva in coloro che impiegano associazioni di estrogeno-progestinico.
- Il livello del rischio dipende dalla durata di utilizzo (vedere paragrafo 4.4).
- Sono presentate le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del maggiore studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e della maggiore metanalisi di studi epidemiologici prospettici.

## La più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici

### **Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1 000 donne mai trattate con terapia ormonale sostitutiva in un periodo di 5 anni (50-54 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1 000 donne trattate con TOS dopo 5 anni
<b>Solo estrogeni TOS</b>			
50	13.3	1.2	2.7
<b>Associazione di estrogeni e progestinici</b>			
50	13.3	1.6	8.0

\* Dato tratto dai tassi basali di incidenza in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

### **Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1 000 donne mai trattate con TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1 000 donne trattate con TOS dopo 10 anni
<b>Solo estrogeni TOS</b>			
50	26.6	1.3	7.1
<b>Associazione di estrogeni e progestinici</b>			
50	26.6	1.8	20.8

\*Dato tratto dai tassi basali di incidenza in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

### **Studio WHI negli Stati Uniti- Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo**

Fascia d'età (anni)	Incidenza per 1 000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e CI al 95%	Casi aggiuntivi ogni 1 000 utenti TOS in 5 anni (95% CI)
<b>CEE solo estrogeni</b>			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE+MPA estrogeni e progestinici‡</b>			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

\* Studio WHI su donne senza utero, che non ha evidenziato un aumento del rischio di cancro al seno

‡ Quando l'analisi è stata limitata alle donne che non avevano fatto uso di terapia ormonale sostitutiva prima dello studio, non è stato riscontrato alcun aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era superiore rispetto alle donne che non avevano fatto uso di terapia ormonale sostitutiva.

- *Rischio di cancro dell'endometrio*

### *Donne postmenopausali non isterectomizzate*

Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 casi su 1 000 donne non isterectomizzate che non utilizzano una terapia ormonale sostitutiva.

Nelle donne non isterectomizzate, l'impiego di terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni non è raccomandata perché determina un aumento del rischio di cancro dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4).

A seconda della durata della terapia con solo estrogeno e della dose impiegata, l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio negli studi epidemiologici variava tra i 5 e i 55 casi supplementari diagnosticati ogni 1 000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di solo estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento del rischio. Nello studio Million Women Study, l'uso di cinque anni di terapia ormonale sostitutiva combinata (sequenziale o continua) non ha aumentato il rischio di cancro dell'endometrio (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

### *Cancro dell'ovaio*

L'impiego di terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni o estrogeno-progestinico combinato è stato associato a un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una terapia ormonale sostitutiva rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni, l'assunzione di un trattamento ormonale sostitutivo di 5 anni determina circa 1 diagnosi aggiuntiva su 2 000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una terapia ormonale sostitutiva, circa 2 donne su 2 000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

### *Rischio di tromboembolismo venoso*

TOS è associato a un aumento da 1,3 -3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ovvero trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La comparsa di tali eventi è più probabile nel primo anno di utilizzo della terapia ormonale sostitutiva (vedere paragrafo 4.4). Sono presentati i risultati degli studi Women's Health Initiative (WHI):

#### **Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV su 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1 000 donne nel braccio del placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi aggiuntivi su 1 000 donne nel braccio ET
<b>Solo estrogeni orali*</b>			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
<b>Estrogeno-progestinico combinato per via orale</b>			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

\*studio su donne isterectomizzate

### *Rischio di malattia coronarica*

- Il rischio di malattia coronarica è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di terapia ormonale sostitutiva combinata estrogeno-progestinico di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

### *Rischio di ictus ischemico*

- La terapia a base di soli estrogeni e terapia con estrogeni + progestinici associata a un rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte superiore. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della terapia ormonale sostitutiva.
- Tale rischio relativo non è dipendente dall'età o dalla durata di utilizzo, ma poiché il rischio al basale dipende fortemente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che assumono una terapia a base di estrogeni aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.

#### **Studi WHI combinati - rischio aggiuntivo di ictus ischemico\* in 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1 000 donne nel braccio del placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi aggiuntivi su 1 000 utilizzatrici di terapia ormonale sostitutiva in un periodo di 5 anni
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

\* non è stata effettuata alcuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio di prodotti contenenti estrogeni possono includere nausea, vomito, tensione mammaria, vertigini, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento e possono verificarsi sanguinamenti da sospensione. Sulla base di studi condotti con una singola dose di 94,4 mg e dosi multiple di 37,8 mg di estetrolo, possono verificarsi anche sintomi di tensione mammaria e dolore pelvico. Non esiste un antidoto specifico, e il trattamento deve essere sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, estrogeni naturali e semisintetici, semplici, codice ATC: G03CA10

#### Meccanismo d'azione

Il principio attivo, l'estetrolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estetrolo endogeno prodotto durante la gravidanza dal fegato fetale umano.

Estetrolo sostituisce la perdita di produzione di estrogeni nelle donne in menopausa e allevia i sintomi della menopausa, compresi i sintomi vasomotori (VMS).

#### Informazioni sulla sperimentazione clinica

L'efficacia clinica e la sicurezza di estetrolo 14,2 mg e estetrolo 18,9 mg sono state valutate in due studi clinici multicentrici di fase 3 (Studio 1 e Studio 2). Entrambi gli studi erano suddivisi in due parti: la Parte 1 (randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo) era incentrata principalmente sull'efficacia, mentre la Parte 2 (in aperto, a braccio singolo) era incentrata sulla sicurezza.

#### *Attenuazione dei sintomi da deficit di estrogeni*

L'efficacia dell'estetrolo nel sollievo dei VMS è stata valutata in donne in postmenopausa con VMS da moderati a gravi nella Parte 1 degli studi 1 e 2. In totale, 628 donne sottoposte a isterectomia (di cui

419 trattate con estetrolo 14,2 mg o 18,9 mg e 209 trattate con placebo) e 591 donne non sottoposte a isterectomia (di cui 392 trattate con estetrolo 14,2 mg o 18,9 mg e 199 trattate con placebo) sono state randomizzate.

I quattro endpoint co-primari di efficacia per entrambi gli studi erano la variazione rispetto al basale della frequenza settimanale e della gravità media dei VMS da moderati a gravi a 4 settimane e 12 settimane.

Il sollievo dei sintomi della menopausa è stato ottenuto nelle prime settimane di trattamento e mantenuto per tutta la durata del periodo di trattamento.

In entrambi gli studi clinici randomizzati, che includevano donne non isterectomizzate con almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione e donne isterectomizzate, le dosi orali giornaliere di estetrolo 14,2 mg ed estetrolo 18,9 mg hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della frequenza settimanale dei sintomi vasomotori (VMS) da moderati a severi a 4 settimane rispetto al placebo. La riduzione statisticamente significativa è stata mantenuta a 12 settimane di trattamento.

Le dosi orali giornaliere di estetrolo 18,9 mg hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della gravità dei sintomi vasomotori (VMS) da moderati a severi a 4 e 12 settimane rispetto al placebo.

Una riduzione statisticamente significativa della gravità dei VMS è stata osservata anche con estetrolo 14,2 mg in entrambi i time point nello Studio 1, ma non nello Studio 2.

I risultati (analisi post-hoc) della variazione della frequenza settimanale e della gravità media dei sintomi vasomotori (VMS) da moderati a severi- degli Studi 1 Parte 1 e 2 Parte 1 sono presentati nella Tabella 2 per estetrolo 14,2 mg e nella Tabella 3 per estetrolo 18,9 mg.

**Tabella 2: Effetto di estetrolo 14,2 mg sulla frequenza settimanale e sulla gravità media dei sintomi vasomotori (VMS) da moderati a severi alla settimana 4 e alla settimana 12 – Donne**

**nonisterectomizzate con almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione e donne isterectomizzate (Studio 1, Parte 1 e Studio 2, Parte 1).**

Parametro	Studio 1, Parte 1		Studio 2, Parte 1	
	Estetrolo 14,2 mg	Placebo	Estetrolo 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
<b>Frequenza delle VMS</b>				
<b>Basale</b>				
Media (DS)	78.54 (37.832)	76.87 (35.327)	80.32 (51.991)	79.67 (41.013)
<b>Variazione dal basale alla settimana 4</b>				
Media LS (ES)	-43.31 (2.984)	-32.17 (3.103)	-42.09 (2.736)	-32.38 (2.801)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-11.14 (4.299)	-	-9.71 (3.916)	-
IC 95%	(-20.64, -1.65)	-	(-18.36, -1.05)	-
p-value vs placebo	0.0181	-	0.0249	-
<b>Variazione dal basale alla settimana 12</b>				
Media LS (ES)	-59.33 (3.098)	-41.81 (3.238)	-58.34 (2.806)	-45.01 (2.916)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-17.52 (4.475)	-	-13.32 (4.047)	-
IC 95%	(-27.41, -7.64)	-	(-22.26, -4.38)	-
p-value vs placebo	0.0002	-	0.0020	-
<b>Gravità delle VMS</b>				
<b>Basale</b>				
Media (DS)	2.43 (0.280)	2.38 (0.270)	2.46 (0.284)	2.47 (0.236)
<b>Variazione dal basale alla settimana 4</b>				
Media LS (ES)	-0.65 (0.071)	-0.37 (0.073)	-0.42 (0.063)	-0.35 (0.065)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-0.29 (0.102)	-	-0.08 (0.091)	-
IC 95%	(-0.51, -0.06)	-	(-0.28, 0.12)	-
p-value vs placebo	0.0096	-	0.5901	-
<b>Variazione dal basale alla settimana 12</b>				
Media LS (ES)	-1.25 (0.074)	-0.71 (0.077)	-0.73 (0.066)	-0.69 (0.068)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-0.54 (0.107)	-	-0.04 (0.095)	-
IC 95%	(-0.78, -0.30)	-	(-0.25, 0.17)	-
p-value vs placebo	<0.0001	-	0.8533	-

CI: intervallo di confidenza; Media LS: variazione della media ai minimi quadrati dal basale stimata tramite un modello MMRM; MMRM: modello ad effetti misti per misure ripetute; DS: deviazione standard; ES: errore standard

**Tabella 3: Effetto di estetrolo 18,9 mg sulla frequenza settimanale e sulla gravità media dei sintomi vasomotori (VMS) da moderati a severi alla settimana 4 e alla settimana 12 – Donne non isterectomizzate con almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione e donne isterectomizzate (Studio 1, Parte 1 e Studio 2, Parte 1).**

Parametro	Studio 1, Parte 1		Studio 2, Parte 1	
	Estetrolo 18,9 mg	Placebo	Estetrolo 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
<b>Frequenza delle VMS</b>				
<b>Basale</b>				
Media (DS)	82.32 (50.093)	76.87 (35.327)	79.69 (50.816)	79.67 (41.013)
<b>Variazione dal basale alla settimana 4</b>				

Media LS (ES)	-48.45 (2.852)	-32.17 (3.103)	-42.83 (2.699)	-32.38 (2.801)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-16.28 (4.219)	-	-10.44 (3.889)	-
IC 95%	(-25.60, -6.96)	-	(-19.04, -1.85)	-
p-value vs placebo	0.0002	-	0.0138	-
<b>Variazione dal basale alla settimana 12</b>				
Media LS (ES)	-64.46 (2.984)	-41.81 (3.238)	-60.61 (2.789)	-45.01 (2.916)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-22.65 (4.408)	-	-15.59 (4.035)	-
IC 95%	(-32.39, -12.9)	-	(-24.51, -6.67)	-
p-value vs placebo	<0.0001	-	0.0002	-
<b>Gravità delle VMS</b>				
<b>Basale</b>				
Media (DS)	2.40 (0.273)	2.38 (0.270)	2.47 (0.223)	2.47 (0.236)
<b>Variazione dal basale alla settimana 4</b>				
Media LS (ES)	-0.69 (0.068)	-0.37 (0.073)	-0.61 (0.063)	-0.35 (0.065)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-0.33 (0.100)	-	-0.26 (0.090)	-
IC 95%	(-0.55, -0.10)	-	(-0.46, -0.06)	-
p-value vs placebo	0.0022	-	0.0075	-
<b>Variazione dal basale alla settimana 12</b>				
Media LS (ES)	-1.36 (0.072)	-0.71 (0.077)	-1.12 (0.066)	-0.69 (0.068)
Differenza della media LS vs placebo (ES)	-0.65 (0.106)	-	-0.43 (0.095)	-
IC 95%	(-0.89, -0.42)	-	(-0.64, -0.22)	-
p-value vs placebo	<0.0001	-	<0.0001	-

CI: intervallo di confidenza; Media LS: variazione della media ai minimi quadrati dal basale stimata tramite un modello MMRM; MMRM: modello ad effetti misti per misure ripetute; DS: deviazione standard; ES: errore standard

### ***Sicurezza endometriale***

La sicurezza endometriale dell'estetrolo 18,9 mg, somministrato in associazione continua con P4 100 mg, è stata valutata in 346 donne in postmenopausa non isterectomizzate in uno studio open-label della durata di 1 anno (Trial 1 Parte 2), di cui 325 hanno avuto una biopsia endometriale valutabile dopo 1 anno. Nella sottopopolazione di donne con almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale, la sicurezza endometriale è stata valutata in 316 donne, di cui 298 hanno avuto una biopsia endometriale valutabile dopo 1 anno.

Durante lo studio clinico, le valutazioni delle biopsie endometriali effettuate a 12 mesi o al momento dell'interruzione precoce dello studio hanno evidenziato 1 caso di iperplasia endometriale senza atipia, nessun caso di iperplasia endometriale con atipia e nessun caso di carcinoma endometriale (N=1/325, 0,3%; IC a 95% bilaterale: 0,0 - 1,7%). Nell'analisi post-hoc della sottopopolazione di donne non isterectomizzate con almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale (n=298), la stima puntuale era dello 0,3% (IC a 95% bilaterale: 0,0 - 1,9%).

### ***Schemi di sanguinamento***

Nel Trial 1 Parte 2, 853 donne non isterectomizzate con almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale hanno ricevuto estetrolo 18,9 mg con P4 100 mg in somministrazione continua per un periodo fino a 53 settimane. L'assenza di sanguinamento o spotting è stata osservata nel 37,8% delle donne durante i mesi 10-12 di trattamento. Sanguinamento e/o spotting si sono verificati nel 77,2% delle donne durante i primi tre mesi di trattamento e nel 62,2% durante i mesi 10-12 di trattamento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

## Assorbimento

L'estetrolo viene rapidamente assorbito dopo l'ingestione. Dopo l'assunzione di estetrolo in formulazione in compresse alle dosi di 14,2 mg e 18,9 mg, le concentrazioni plasmatiche medie di picco di 17,9 ng/mL e 17,3–20,75 ng/mL, rispettivamente, vengono raggiunte 0,47–0,63 ore dopo una singola somministrazione.

L'entità dell'esposizione all'estetrolo è simile indipendentemente dall'assunzione di cibo. La concentrazione plasmatica massima osservata ( $C_{max}$ ) dell'estetrolo è ridotta di circa il 50% dopo l'assunzione con il cibo. La concentrazione di picco dell'estetrolo viene raggiunta più rapidamente in condizioni di digiuno rispetto alle condizioni post-prandiali (tempo mediano al raggiungimento della concentrazione plasmatica massima osservata [ $T_{max}$ ] pari a 0,5 ore in condizioni di digiuno rispetto a 1 ora in condizioni di alimentazione).

Sulla base dei risultati dello studio di bilancio di massa, la biodisponibilità dell'estetrolo è stata stimata essere almeno del 69%.

Dopo somministrazioni multiple di estetrolo 14,2 mg una volta al giorno per 14 giorni, il  $T_{max,ss}$  mediano è di circa 0,5 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 6–8 giorni. Allo stato stazionario, la  $C_{max}$ , la concentrazione media e la concentrazione minima sono rispettivamente pari a 16,69 ng/mL, 3,08 ng/mL e 1,42 ng/mL.

Dopo somministrazioni multiple di estetrolo 18,9 mg una volta al giorno per 8 giorni, il  $T_{max,ss}$  mediano è di circa 0,5 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 6–8 giorni. Allo stato stazionario, la  $C_{max}$ , la concentrazione media e la concentrazione minima sono rispettivamente pari a 19,6 ng/mL, 3,50 ng/mL e 1,59 ng/mL.

## Distribuzione

La farmacocinetica dell'estetrolo è caratterizzata da una rapida fase di distribuzione; esso viene distribuito e probabilmente riassorbito attraverso il circolo enteroepatico durante le prime 18 ore dopo l'assunzione orale. Il volume di distribuzione determinato dopo la somministrazione orale di una singola dose di 14,2 mg è risultato elevato, indicando che l'estetrolo è ampiamente distribuito nei tessuti.

L'estetrolo non si lega alla SHBG. L'estetrolo ha mostrato un legame moderato alle proteine plasmatiche umane (dal 45,5% al 50,4%). L'estetrolo è distribuito in modo equivalente tra i globuli rossi e il plasma.

Studi *in vitro* hanno indicato che l'estetrolo è un substrato dei trasportatori P-glicoproteina (P-gp) e proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP). Tuttavia, la co-somministrazione di medicinali che influenzano l'attività di P-gp e BCRP è improbabile che determini un'interazione farmacologica clinicamente rilevante con l'estetrolo.

## Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, l'estetrolo va incontro a un esteso metabolismo di fase 2 con formazione di coniugati glucuronidi e solfati. I due principali metaboliti, estetrolo-3-glucuronide ed estetrolo-16-glucuronide, presentano un'attività estrogenica trascurabile. UGT2B7 è la principale isoforma UGT coinvolta nella biotrasformazione dell'estetrolo in glucuronide diretto. L'estetrolo va inoltre incontro a solfatazione, principalmente ad opera della specifica sulfotransferasi degli estrogeni (SULT1E1).

## Eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) dell'estetrolo è risultata essere di circa 24 ore sia dopo somministrazione singola sia in condizioni di stato stazionario.

Dopo la somministrazione di una singola soluzione orale di 15 mg di [<sup>14</sup>C]-estetrolo, circa il 69% della radioattività totale recuperata è stata rilevata nelle urine e il 21,9% nelle feci.

### Linearità/non linearità

I livelli plasmatici di estetrolo non mostrano nessuno scostamento rilevante dalla proporzionalità alla dose oltre l'intervallo posologico di 4,7 mg - 94,4 mg (singola somministrazione).

### Condizioni di stato stazionario

Lo stato stazionario è raggiunto dopo 6-8 giorni. Dopo somministrazioni orali ripetute una volta al giorno di estetrolo 14,2 mg o 18,9 mg, le concentrazioni plasmatiche massime di estetrolo sono rispettivamente circa 16,69 ng/mL e 19,60 ng/mL e vengono raggiunte 0,18-2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche medie sono rispettivamente 3,08 ng/mL e 3,50 ng/mL. L'accumulo è molto limitato, con un'area sotto la curva (AUC) giornaliera allo stato stazionario superiore del 60% rispetto a quella dopo una singola dose e senza aumento osservabile della  $C_{max}$ .

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

È stato condotto uno studio con una singola dose orale di 18,9 mg di estetrolo somministrata in soggetti di sesso femminile con funzione epatica normale, compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A), compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C).

I risultati mostrano che i rapporti  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  per l'estetrolo sono stati rispettivamente di circa 1,7 e 1,1 volte nei soggetti con compromissione epatica lieve rispetto ai soggetti con funzione epatica normale, di circa 1,9 e 1 volta nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai soggetti con funzione epatica normale, e di circa 5,4 e 1,9 volte nei soggetti con compromissione epatica grave rispetto ai soggetti con funzione epatica normale (vedere sezione 4.2).

#### *Compromissione renale*

È stato condotto uno studio per valutare l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica dell'estetrolo con una singola dose orale di 18,9 mg di estetrolo somministrata in soggetti di sesso femminile con funzione renale normale, compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare assoluta VFG < 90 fino a  $\geq 60$  mL/min), compromissione renale moderata (VFG < 60 fino a  $\geq 30$  mL/min) e compromissione renale grave (VFG < 30 mL/min).

La  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  per l'estetrolo sono risultate rispettivamente di  $\sim 1,1$  e di  $\sim 1,7$  volte nei soggetti nella compromissione renale lieve rispetto ai soggetti con funzione renale normale;  $\sim 1,8$  volte e  $\sim 2,3$  volte nei soggetti con compromissione renale moderata rispetto ai soggetti con funzione renale normale; e di  $\sim 1,5$  volte e  $\sim 2,3$  volte nei soggetti nella compromissione renale severa rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

La clearance renale (CL<sub>r</sub>) è diminuita del 20% nel gruppo con compromissione renale lieve, del 40% nel gruppo con compromissione renale moderata e del 71% nel gruppo con compromissione renale severa, rispetto al gruppo con funzione renale normale.

I risultati dello studio indicano che l'aumento dell'esposizione plasmatica di estetrolo nei soggetti con compromissione renale moderata e grave, rispetto ai soggetti con funzione renale normale, potrebbe avere rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.2).

### Altre popolazioni speciali

#### *Gruppi etnici*

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di estetrolo o drospirenone in donne giapponesi e caucasiche dopo somministrazione di una dose singola di 14,2 mg di estetrolo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità a dosi ripetute con estetrolo hanno indicato gli effetti estrogeni attesi. In particolare, studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato effetti embriotossici e fetotossici negli animali che sono considerati specifici della specie.

Estetrolo non è considerato genotossico. Tuttavia, è noto che, a causa della loro azione ormonale, gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormone-dipendenti.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che estetrolo può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico e al compartimento delle acque sotterranee.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Lattosio monoidrato  
Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Amido di mais  
Povidone K30  
Magnesio stearato (E572)

#### *Rivestimento della compressa*

Ipromellosa (E464)  
Idrossipropilcellulosa (E463)  
Talco (E553b)  
Olio di semi di cotone, idrogenato  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC trasparente/alluminio contenente 28 compresse rivestite con film in una scatola con un astuccio di conservazione.

#### Confezioni

28, 84 o 168 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Questo medicinale può costituire un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FYLREVVY 14,2 mg compressa rivestita con film  
EU/1/26/2020/001  
EU/1/26/2020/002  
EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg compressa rivestita con film  
EU/1/26/2020/004  
EU/1/26/2020/005  
EU/1/26/2020/006

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
      LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
      UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
      DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN  
      COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
      L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Germany

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve indicare il nome e l'indirizzo del fabbricante responsabile del rilascio del lotto in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi dall'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FYLREVVY 14,2 mg compresse rivestite con film  
estetrolo

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 14,2 mg di estetrolo (come estetrolo monoidrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

28 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

FYLREVVY 14,2 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FYLREVVY 14,2 mg compresse rivestite con film  
estetrololo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'ASTUCCIO DI CONSERVAZIONE**

**ASTUCCIO DI CONSERVAZIONE**

Fylrevy

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FYLREVVY 18,9 mg compresse rivestite con film  
estetrolo

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 18,9 mg di estetrolo (come estetrolo monoidrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film

28 Compresse rivestite con film  
84 Compresse rivestite con film  
168 Compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVA**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

FYLREVVY 18,9 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP  
BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FYLREVVY 18,9 mg compresse rivestite con film  
estetrol

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'ASTUCCIO DI CONSERVAZIONE**

**ASTUCCIO DI CONSERVAZIONE**

Fylrevy

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**FYLREVY 14,2 mg compressa rivestita con film**

**FYLREVY 18,9 mg compressa rivestita con film**  
estetrolo

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è FYLREVY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere FYLREVY
3. Come prendere FYLREVY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FYLREVY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è FYLREVY e a cosa serve**

FYLREVY è una terapia ormonale sostitutiva (TOS). Contiene l'ormone naturale estrogeno, estetrolo. FYLREVY è utilizzato in:

- donne in postmenopausa che hanno subito la rimozione dell'utero (isterectomia), e;
- donne in postmenopausa che hanno ancora l'utero (non hanno subito isterectomia) e che non hanno avuto una mestruazione spontanea negli ultimi 12 mesi.

#### **Attenuazione dei sintomi che si manifestano dopo la menopausa**

Durante la menopausa, la quantità di estrogeni prodotti dall'organismo femminile diminuisce. Ciò può causare sintomi quali calore al viso, al collo e al torace ("vampate di calore"). FYLREVY allevia questi sintomi dopo la menopausa. FYLREVY le verrà prescritto solo se i sintomi compromettono gravemente la sua vita quotidiana.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere FYLREVY**

##### **Storia medica e controlli periodici**

L'uso di TOS comporta dei rischi, di cui si deve tenere conto quando si decide se iniziare o continuare a prenderlo.

Esperienze di trattamento delle donne in menopausa prematura (a causa di insufficienza ovarica o di intervento chirurgico) sono limitate. Se si verifica una menopausa precoce, i rischi legati all'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) possono essere diversi. Si prega di parlarne con il medico.

Prima che lei inizi a prendere (o riprenda) la TOS, il medico le chiederà la sua storia medica personale e familiare. Il medico può decidere di eseguire un esame fisico, che può comprendere un esame delle mammelle e/o un esame interno, se necessario.

Una volta iniziata l'assunzione dovrà recarsi dal medico per controlli periodici (almeno una volta all'anno). Durante questi controlli, discuta con il medico i benefici e i rischi della continuazione di FYLREVVY.

Eseguire esami periodici delle mammelle, come raccomandato dal medico.

### **Non prenda FYLREVVY**

Se si applica qualcuna delle seguenti situazioni. Se non sei sicura riguardo a uno qualsiasi dei punti seguenti, **parli con il medico** prima di assumere FYLREVVY.

Non prenda FYLREVVY:

- se è allergica (ipersensibile) all'estetrolo, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha, ha avuto o sospetta di avere un **tumore al seno**;
- se ha o sospetta di avere un **tumore sensibile agli estrogeni**, come un tumore del rivestimento dell'utero (endometrio);
- se ha recentemente avuto un **sanguinamento inspiegabile dalla vagina**;
- se ha un ispessimento **eccessivo del rivestimento dell'utero** (iperplasia dell'endometrio) che non è trattato;
- se ha o ha avuto un **coagulo di sangue** in una vena (trombosi), ad esempio nelle gambe (trombosi venosa profonda), nei polmoni (embolia polmonare);
- se soffre di un disturbo **della coagulazione del sangue** (come deficit di proteina C, di proteina S o di antitrombina);
- se ha o ha avuto di recente una malattia causata da coaguli di sangue nelle arterie, come **attacco cardiaco, ictus o angina**;
- se ha o ha avuto una **malattia del fegato** e le prove di funzionalità epatica non sono tornate alla normalità.;
- se soffre di un raro problema del sangue, chiamato porfiria, che viene trasmesso dai genitori ai figli (ereditario).

Se una qualsiasi delle condizioni sopra elencate si verifica per la prima volta durante l'assunzione di FYLREVVY, interrompere immediatamente l'assunzione e consultare immediatamente il medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere FYLREVVY.

Si rivolga al medico se hai mai avuto uno dei seguenti problemi, prima di iniziare il trattamento, perché possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con FYLREVVY. In tal caso, dovrà recarsi più spesso dal medico per i controlli:

- fibromi all'interno dell'utero;
- crescita del rivestimento dell'utero al di fuori dell'utero (endometriosi) o storia di crescita eccessiva del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio);
- aumentato rischio di sviluppo di coaguli di sangue [vedere "Coaguli di sangue in una vena (trombosi)"];
- aumentato rischio di cancro sensibile agli estrogeni (ad esempio avere una madre, sorella o nonna che ha avuto un tumore al seno);
- pressione alta;
- disturbo del fegato, ad esempio tumore benigno del fegato;
- diabete;
- calcoli biliari;
- emicrania o gravi mal di testa;
- una rara malattia del sistema immunitario che colpisce molti organi (lupus eritematoso sistemico, LES);
- epilessia;
- asma;
- una malattia che colpisce il timpano e l'udito (otosclerosi);

- livello elevato di grassi nel sangue (trigliceridi);
- ritenzione di liquidi dovuta a problemi cardiaci o renali;
- angioedema ereditario e acquisito.

### **Smetta di prendere FYLREVVY e si rivolga immediatamente a un medico**

Se nota uno dei seguenti sintomi durante l'assunzione della TOS:

- una delle condizioni indicate in 'Non prenda FYLREVVY' paragrafo;
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero). Questi possono essere segni di una malattia del fegato;
- gonfiore del viso, della lingua e/o della gola e/o difficoltà a deglutire o orticaria, associati a difficoltà respiratoria, indicativi di angioedema;
- grave aumento della pressione del sangue (i sintomi possono essere mal di testa, stanchezza, capogiro);
- mal di testa tipo emicrania che si verificano per la prima volta;
- inizio di una gravidanza;
- segni di un coagulo di sangue, come:
  - gonfiore doloroso o arrossamento delle gambe;
  - dolore improvviso al torace;
  - difficoltà a respirare;

Per ulteriori informazioni, vedere 'Coaguli di sangue in una vena (trombosi)'

**Nota:** FYLREVVY non è un contraccettivo. Se sono trascorsi meno di 12 mesi dall'ultima mestruazione o se ha meno di 50 anni, può aver ancora bisogno di utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo per prevenire una gravidanza. Si rivolga al medico per un consiglio.

### **TOS e il tumore**

#### **Ispessimento eccessivo del rivestimento dell'utero (iperplasia dell'endometrio) o tumore del rivestimento dell'utero (tumore dell'endometrio)**

Assumere una terapia ormonale sostitutiva (TOS) a base di solo estrogeni aumenta il rischio di ispessimento eccessivo del rivestimento dell'utero (iperplasia endometriale) e di tumore del rivestimento dell'utero (carcinoma endometriale).

L'assunzione di un progestinico insieme all'estrogeno per almeno 12 giorni di ogni ciclo di 28 giorni protegge da questo rischio aggiuntivo. Pertanto, il medico prescriverà un progestinico separatamente se si ha ancora l'utero. Se l'utero è stato rimosso (isterectomia), è necessario discutere con il medico se è sicuro assumere questo medicinale senza progestinico

Nelle donne che hanno ancora l'utero e che non assumono TOS, in media 5 su 1.000 saranno diagnosticate con carcinoma endometriale tra i 50 e i 65 anni.

Per le donne di età compresa tra 50 e 65 anni che hanno ancora l'utero e assumono TOS a base di solo estrogeni, tra 10 e 60 donne su 1.000 saranno diagnosticate con carcinoma endometriale (cioè tra 5 e 55 casi in più), a seconda della dose e della durata del trattamento.

FYLREVVY contiene una dose di estrogeni più elevata rispetto ad altri medicinali TOS a base di solo estrogeni. Il rischio di carcinoma endometriale quando viene assunto insieme a un progestinico non è noto.

#### **Tumore al seno**

Le evidenze dimostrano che l'assunzione degli estrogeni in associazione con un progestinico o della terapia ormonale sostitutiva (TOS) a base di soli estrogeni aumenta il rischio di tumore al seno. Il maggior rischio dipende dalla durata dell'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva. Il rischio aggiuntivo si manifesta nell'arco di 3 anni di utilizzo.

Dopo l'interruzione della TOS, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, ma tale rischio può persistere per 10 anni o più in caso di utilizzo della TOS da oltre 5 anni.

### *Confronto*

Per le donne di età dai 50 ai 54 che non assumono la terapia ormonale sostitutiva, si prevede che in media, 13 - 17 su 1 000 saranno diagnosticate con tumore al seno nell'arco di 5 anni.

Per le donne di età dai 50 che iniziano ad assumere la terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni per 5 anni, si prevede che 16—17 casi ogni 1 000 utenti (cioè da 0 a 3 casi in più).

Per le donne di età dai 50 che iniziano ad assumere la terapia ormonale sostitutiva combinata per 5 anni, si prevede che 21 casi ogni 1 000 utenti (cioè da 4 a 8 casi in più).

Per le donne di età dai 50 ai 59 anni che non assumono la terapia ormonale sostitutiva, in media, 27 su 1 000 saranno diagnosticate con tumore al seno nell'arco di 10 anni.

Per le donne di 50 anni che iniziano a prendere la terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni per 10 anni, si registreranno 34 casi ogni 1 000 utenti (cioè 7 casi in più).

Per le donne di 50 anni che iniziano a prendere una TOS combinata per 10 anni, si registreranno 48 casi ogni 1 000 utenti (cioè 21 casi in più)

### **Controlli periodicamente le mammelle. Si rechi appena possibile dal medico se nota dei cambiamenti, come:**

- retrazione della pelle;
- variazioni nel capezzolo;
- noduli visibili o palpabili;

Inoltre, è consigliato partecipare ai programmi di screening mammografico quando vi vengono offerti. Per lo screening mammografico, è importante informare l'infermiera o il professionista sanitario che esegue la radiografia dell'uso di TOS, poiché questo medicinale può aumentare la densità del seno, influenzando i risultati della mammografia.

Quando la densità del seno è aumentata, la mammografia può non rilevare tutti i noduli.

### **Tumore all'ovaio**

Il tumore all'ovaio è raro, molto più raro del tumore al seno. L'uso di una terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni o TOS combinata è stato associato a un lieve aumento del rischio di tumore all'ovaio.

Il rischio di tumore all'ovaio varia in base all'età. Ad esempio, tra le donne dai 50 ai 54 anni di età che non assumono la terapia ormonale sostitutiva, circa 2 donne su 2 000 avranno una diagnosi di tumore all'ovaio in un periodo di 5 anni. Tra le donne che assumono la terapia ormonale sostitutiva da 5 anni, ci saranno circa 3 casi ogni 2 000 utilizzatrici (cioè circa 1 caso in più).

### **Effetto della TOS sul cuore e la circolazione**

#### **Coaguli di sangue in una vena (trombosi)**

Il rischio di coaguli di sangue nelle vene è circa 1,3-3 volte più elevato nelle donne che assumono TOS rispetto a chi non la assume, soprattutto durante il primo anno di utilizzo.

I coaguli di sangue possono essere gravi e se uno di questi si sposta nei polmoni può causare dolore al torace, mancanza di respiro, collasso o anche la morte.

Poiché la probabilità che si formi un coagulo di sangue nelle vene aumenta con l'avanzare dell'età e in presenza di una qualsiasi delle seguenti situazioni. Si rivolga tempestivamente al medico se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda:

- se per un periodo prolungato non è in grado di camminare a causa di un intervento chirurgico importante, di una lesione o di una malattia (vedere anche paragrafo 3, se deve sottoporsi a intervento chirurgico);
- se è gravemente sovrappeso ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ );

- se ha problemi di coagulazione del sangue che devono essere trattati a lungo termine con un medicinale utilizzato per prevenire i coaguli di sangue;
- se uno qualunque dei suoi parenti stretti ha mai avuto un coagulo di sangue nella gamba, nel polmone o in un altro organo;
- se ha il lupus eritematoso sistemico (LES);
- se ha un tumore;

Per i segnali di un coagulo di sangue, vedere il paragrafo 'Smettere di assumere FYLREVVY e consultare immediatamente un medico”.

#### *Confronto*

Analizzando le donne di circa 50 anni che non assumono TOS, in media, nell’arco di 5 anni, ci si aspetta che 4-7 su 1 000 sviluppino un coagulo di sangue in una vena.

Per le donne di circa 50 anni che assumono TOS combinata da oltre 5 anni, si registreranno 9-12 casi ogni 1 000 utenti (cioè circa 5 casi in più).

Per le donne di circa 50 anni che hanno subito la rimozione dell’utero e assumono TOS a base di soli estrogeni da oltre 5 anni, si registreranno 5-8 casi ogni 1.000 utenti (cioè circa 1 caso in più).

#### **Malattia cardiaca (attacco di cuore)**

Non ci sono prove che la terapia ormonale sostitutiva prevenga l’attacco di cuore.

Le donne oltre i 60 anni che assumono TOS combinata hanno una leggera probabilità maggiore di sviluppare malattie cardiache rispetto a chi non assume TOS.

Per le donne che hanno subito la rimozione dell’utero e assumono TOS a base di soli estrogeni, non vi è alcun aumento del rischio di sviluppare malattie cardiache.

#### **Ictus**

Il rischio di ictus è circa 1,5 volte superiore nelle utilizzatrici di terapia ormonale sostitutiva rispetto alle non utilizzatrici. Il numero di casi extra di ictus dovuto all’uso della terapia ormonale sostitutiva aumenterà con l’età.

#### *Confronto*

Analizzando le donne di circa 50 anni che non assumono la terapia ormonale sostitutiva, si prevede che in media 8 su 1 000 avranno un ictus in un periodo di 5 anni. Per le donne di circa 50 anni che assumono la terapia ormonale sostitutiva, ci saranno 11 casi ogni 1 000 utilizzatrici, nei 5 anni (cioè 3 casi extra).

#### **Altre condizioni**

TOS non previene la perdita di memoria. Alcune evidenze suggeriscono un rischio maggiore di perdita di memoria nelle donne che iniziano a usare la TOS dopo i 65 anni. Si consiglia di consultare il medico per ulteriori consigli.

#### **Bambini e adolescenti**

FYLREVVY non è destinato all’uso nei bambini e negli adolescenti.

#### **Altri medicinali e FYLREVVY**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale inclusi farmaci ottenuti senza prescrizione, medicinali a base di erbe o altri prodotti naturali.

Alcuni medicinali possono interferire con l’effetto di alcune terapie ormonali sostitutive. FYLREVVY ha un basso potenziale di interazione con altri farmaci.

TOS può influenzare il modo in cui agiscono alcuni altri medicinali:

- Medicinali per il virus dell'epatite C (HCV) (come i regimi combinati ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) possono causare un aumento dei valori degli esami del fegato (incremento dell'enzima epatico alanina aminotransferasi – ALT) nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati (CHC) contenenti etinilestradiolo. FYLREVVY contiene estetrolo invece di etinilestradiolo. Non è noto se possa verificarsi un aumento dell'enzima epatico ALT quando FYLREVVY viene usato insieme a questi regimi combinati per HCV.

### **Esami di laboratorio**

Se deve sottoporsi a un esame del sangue, informi il medico o il personale del laboratorio che sta assumendo FYLREVVY, poiché questo medicinale può influenzare i risultati di alcuni test.

### **FYLREVVY con cibo e bevande**

FYLREVVY può essere assunto con o senza cibo, se necessario con una piccola quantità d'acqua.

### **Gravidanza e allattamento**

FYLREVVY è destinato solo all'uso in donne postmenopausali. Se è in corso una gravidanza, non prenda FYLREVVY e contatti il suo medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

FYLREVVY non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **FYLREVVY contiene lattosio e sodio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **3. Come prendere FYLREVVY**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Per trattare i sintomi, il medico mirerà a prescrivere la dose minima per il più breve tempo possibile. Nelle donne senza utero, deve essere utilizzato FYLREVVY 18,9 mg. Si rivolga al medico se ritiene che la dose sia eccessiva o insufficiente.

Prenda una compressa ogni giorno, approssimativamente alla stessa ora, se necessario con un po' d'acqua. Si consiglia di seguire una somministrazione continua.

Le donne con utero intatto possono manifestare sanguinamenti vaginali irregolari o spotting (perdite di sangue minime che richiedono al massimo un assorbente) durante l'assunzione di FYLREVVY, soprattutto nei primi tre mesi di trattamento. In caso di sanguinamento persistente o abbondante, è importante consultare il medico.

Se si ha ancora l'utero, FYLREVVY deve essere assunto in associazione con un progestinico in maniera continua, secondo le indicazioni del medico.

### **Se prende più FYLREVVY di quanto deve**

Non sono stati segnalati effetti nocivi gravi in caso di assunzione di una quantità eccessiva di compresse di FYLREVVY.

Se prende diverse compresse contemporaneamente, possono verificarsi nausea, dolore addominale inferiore, dolore del capezzolo, vomito o emorragia vaginale.

Se ha preso troppe compresse di FYLREVVY, o scopre che un bambino ne ha assunte, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

#### **Se dimentica di prendere FYLREVVY**

Se hai dimenticato di assumere una compressa al solito orario, deve essere presa non appena possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, non assumere la compressa dimenticata e prenda la compressa successiva al solito orario. Non assumere una compressa extra per compensare quella dimenticata.

Le compresse dimenticate possono aumentare la probabilità di sanguinamento da rottura o macchie nelle donne con utero.

#### **Se interrompe il trattamento con FYLREVVY**

Può interrompere FYLREVVY in qualsiasi momento. Deve rivolgersi al medico prima di interrompere l'assunzione di FYLREVVY.

#### **Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico**

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico, informi il chirurgo che sta assumendo FYLREVVY. Può essere necessario interrompere l'assunzione di FYLREVVY circa 4–6 settimane prima dell'operazione per ridurre il rischio di coaguli di sangue (vedere paragrafo 2, Coaguli di sangue in una vena). Chiedi al suo medico quando potrà ricominciare a prendere FYLREVVY.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le seguenti malattie sono riportate più frequentemente nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva (TOS) rispetto alle donne che non la assumono:

- cancro della mammella;
- crescita anomala o carcinoma dell'endometrio (iperplasia endometriale o cancro);
- cancro dell'ovaio;
- coaguli di sangue nelle vene delle gambe o dei polmoni (tromboembolismo venoso);
- patologia cardiaca;
- ictus;
- probabile perdita di memoria se la TOS viene iniziata dopo i 65 anni di età.

Non vi è esperienza con la terapia ormonale sostitutiva contenente estetrol.

Per ulteriori informazioni sugli effetti indesiderati, vedere paragrafo 2

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati all'uso di FYLREVVY:

**Molto comune** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- sanguinamento vaginale;
- ispessimento del rivestimento dell'utero (ispessimento dell'endometrio);

**Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- infezione fungina vaginale (candidiasi);
- crescita non cancerosa dell'utero (leiomioma uterino);
- capogiri;
- dolore parte (addominale) bassa,
- parte (addominale) bassa;
- stomaco gonfio;

- sensazione di malattia (nausea);
- stipsi
- dolore alle braccia o alle gambe (dolore a un arto);
- crescita anomala del rivestimento dell'utero (endometrio a proliferazione disordinata);
- dolore alle mammelle;
- dolore mammario;
- dolore ai capezzoli;
- contrazioni dell'utero;
- secrezione vaginale;
- prurito a vulva o vagina (prurito vulvovaginale);
- stanchezza estrema (astenia);
- aumento di peso.

**Non comuni** (possono interessare 1 persona su 100):

- coaguli di sangue dannosi in una vena per esempio
  - in una gamba o nel piede (trombosi venosa profonda)
  - in un polmone (es. embolia polmonare)
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria);
- ispessimento eccessivo dell'endometrio (iperplasia dell'endometrio);
- polipi (neoformazioni) dell'utero;
- crescita del rivestimento dell'utero (endometrio) nello strato muscolare dell'utero (adenomiosi);
- nodulo mammario;
- ingrossamento dei seni;
- sacca di liquido nelle ovaie (cisti ovarica);
- gonfiore alle braccia o alle gambe (tumefazione periferica).

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con altri trattamenti ormonali sostitutivi;

- vari disturbi della pelle:
  - alterazioni del colore della pelle, soprattutto del viso o del collo, note come ‘macchie della gravidanza’ (cloasma);
  - noduli cutanei dolorosi di colore rossastro (eritema nodoso);
  - eruzione cutanea con arrossamento a forma di bersaglio o lesioni (eritema multiforme).

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo [Appendix V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare FYLREVY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene FYLREVY

- Il principio attivo è estetrolo.

*FYLREVY 14,2 mg compresse rivestite con film*

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 14,2 mg di estetrolo (come estretolo monoidrato).

*FYLREVY 18,9 mg compresse rivestite con film*

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 18,9 mg di estetrolo (come estretolo monoidrato).

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: Monoidrato di lattosio, glicolato di amido sodico (vedere paragrafo 2, 'FYLREVY contiene lattosio e sodio'), amido di mais, povidone K30, stearato di magnesio (E572).

Rivestimento della compressa: Ipromellosa (E464), idrossipropilcellulosa (E463), talco (E553b), olio di semi di cotone idrogenato, biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di FYLREVY e contenuto della confezione**

*FYLREVY 14,2 mg compresse rivestite con film*

Le compresse rivestite con film sono arancioni, con diametro di 6 mm, rotonde, biconvesse con un'incisione a forma di goccia su un lato.

*FYLREVY 18,9 mg compresse rivestite con film*

Le compresse rivestite con film sono gialle, con diametro di 6 mm, rotonde, biconvesse, con un'incisione a forma di goccia su un lato.

FYLREVY si presenta in blister trasparenti in PVC/alluminio da 28 compresse rivestite con film, confezionati in un cartone con astuccio per la conservazione.

Confezioni: 28, 84 o 168 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Germany

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.