

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FYLREVVY 14,2 mg plėvele dengtos tabletės

FYLREVVY 18,9 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

FYLREVVY 14,2 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14,2 mg estetrolio (*estetrolum*) (estrolinio monohidrato pavidalu).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 42,9 mg laktozės monohidrato.

FYLREVVY 18,9 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 18,9 mg estetrolio (*estetrolum*) (estrolinio monohidrato pavidalu).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 37,9 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

FYLREVVY 14,2 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė yra oranžinė, 6 mm skersmens, apvali, abipus išgaubta, vienoje pusėje yra lašo formos įspaudas.

FYLREVVY 18,9 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė yra geltona, 6 mm skersmens, apvali, abipus išgaubta, vienoje pusėje vienoje pusėje yra lašo formos įspaudas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pakaitinė hormonų terapija (PHT), esant estrogenų trūkumo simptomams po menopauzės moterims, kurioms atlikta histerektomija.

Pakaitinė hormonų terapija (PHT), esant estrogenų trūkumo simptomams po menopauzės moterims, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, ir kurioms po paskutinių mėnesinių praėjo ne mažiau kaip 12 mėnesių.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

FYLREVV yra vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra tik estrogeno.

### Dozavimas

Reikia gerti po tabletes vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu laiku, valgio metu arba nevalgius, jei reikia, užgeriant nedideliu kiekiu vandens.

Rekomenduojama vartoti nuolat.

Pradiniam menopauzės simptomų bei tolesniam gydymui būtina vartoti mažiausią veiksmingą dozę trumpiausią gydymo laikotarpį (taip pat žr. 4.4 skyrių).

### *Moterims, kurioms nėra atlikta histerektomija*

Gydymą reikia pradėti FYLREVV 14,2 mg doze. Jei simptomus mažinantis poveikis yra nepakankamas, dozę galima padidinti iki 18,9 mg.

Progestogenas, patvirtintas gydymui kartu su estrogenais, turi būti skiriamas nuolat.

### *Moterims, kurioms atlikta histerektomija*

Turi būti skiriama FYLREVV 18,9 mg doze.

Jei nėra ankstesnės endometriozei diagnozės, nerekomenduojama kartu skirti progestogeno moterims, kurioms atlikta histerektomija.

### *Gydymo pradžia arba keitimas*

Moterims, kurios nevartoja PHT, arba moterims, kurios keičia tik estrogenų turinčius PHT vaistinius preparatus arba nuolat vartojamus kombinuotus PHT preparatus, gydymą galima pradėti bet kurią patogią dieną. Moterims, kurios keičia ciklinį ar nuoseklų PHT režimą, gydymą reikia pradėti kitą dieną po ankstesnio gydymo pabaigos.

### *Vartojimas praleidus tabletes*

Tabletes pamiršus, ją reikia išgerti kuo greičiau. Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, gydymą reikia tęsti kita tablete, negeriant pamirštosios.

Praleistos tabletės gali padidinti kraujavimo ar tepių išskyrų atsiradimo tikimybę moterims, kurioms nepašalinta gimda.

### *Pacientėms, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Moterims, kurioms yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, estetolio vartoti draudžiama, kol kepenų funkcijos rodikliai netampa normalūs (žr. 4.3 skyrių).

Pacientėms, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Pacientėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Estetolio nerekomenduojama vartoti moterims, kurioms yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Pacientėms, kurioms yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Vaikų populiacijai nėra tinkamų estetolio vartojimo indikacijų, kai PHT taikoma estrogenų trūkumo simptomams po menopauzės gydyti.

### *Senyvos pacientėms*

Estetrolio saugumas ir veiksmingumas vyresnėms nei 65 metų moterims, pradedančioms gydymą, netirtas.

Šiai populiacijai dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žinomas, buvęs ar įtariamas krūties vėžys.
- Žinomi, buvę ar įtariami nuo estrogenų priklausomi piktybiniai navikai (pvz., endometriumo vėžys).
- Nežinomos kilmės kraujavimas iš lytinių organų.
- Negydoma endometriumo hiperplazija.
- Buvusi ar esama venų tromboembolija (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija).
- Nustatyti trombofiliniai sutrikimai (pvz., baltymo C, baltymo S arba antitrombino trūkumas, žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvi ar neseniai buvusi arterijų tromboembolinė liga (pvz., krūtinės angina, miokardo infarktas).
- Esama arba buvusi sunki kepenų liga, kol kepenų funkcijos rodikliai netampa normalūs.
- Porfirija.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pagrindiniame 3 fazės tyrime, kuriame dalyvavo moterys, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, ir kurios praėjus mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių buvo gydomos 18,9 mg estetrolio kartu su 100 mg nuolat vartojamo progesterono (P4), kraujavimas iš makšties pasireiškė 66,8 % moterų, o endometriumo proliferacijos sutrikimas –5,4 % moterų (taip pat žr. 4.8 skyrių). Gali būti naudojamos didesnės P4 dozės arba kitas progestogenas, patvirtintas gydymui kartu su estrogenais, tačiau saugumo ir toleravimo duomenų estetrolio derinio nėra.

Pomenopauzės simptomų gydymą estetroliu reikia pradėti tik jeigu jie neigiamai veikia gyvenimo kokybę. Visais atvejais bent kartą per metus reikia atidžiai įvertinti riziką ir naudą, o PHT tęsti tik tol, kol nauda yra didesnė už riziką.

Įrodymų apie riziką, susijusią su PHT vartojimu priešlaikinės menopauzės atveju, yra nedaug. Tačiau dėl mažo absoliučios rizikos lygio jaunesnėms moterims, naudos ir rizikos santykis jaunesnėms moterims gali būti palankesnis nei vyresnio amžiaus moterims.

### Medicininė apžiūra / tolesnis stebėjimas

Prieš pradėdant ar atnaujinant PHT, būtina išsamiai surinkti visą asmeninę ir šeimos ligos istoriją. Fizinis (įskaitant dubens ir krūtų) ištyrimas turi būti atliekamas vadovaujantis tuo ir kontraindikacijomis bei įspėjimais dėl vartojimo. Gydymo metu rekomenduojami periodiniai patikrinimai, kurių dažnis ir pobūdis priklauso nuo individualių moteris savybių. Moterims reikia patarti, apie kokius krūtų pokyčius reikia pranešti gydytojui arba slaugytojai (žr. toliau skyrių „Krūties vėžys“). Tyrimai, įskaitant tinkamas vaizdavimo priemones, pvz., mamografiją, turėtų būti atliekami pagal šiuo metu priimtą atrankinės patikros praktiką, individualiai pritaikytą klinikiniam poreikiams.

### Atvejai, kai būtina papildoma pacientės priežiūra

Jeigu kuri nors iš šių būklių yra ar pasireiškė anksčiau ir (arba) paūmėjo nėštumo ar ankstesnio gydymo hormonais metu, pacientę reikia atidžiai stebėti. Reikia atsižvelgti į tai, kad šios būklės gali pasikartoti arba pasunkėti gydant estetroliu, ypač:

- Lejomoma (gimdos fibroidai) arba endometriozė.
- Tromboembolinių sutrikimų rizikos veiksniai (žr. toliau).
- Nuo estrogenų priklausomų navikų rizikos veiksniai, pvz., 1-ojo laipsnio paveldimumas sirgti krūties vėžiu.
- Hipertenzija.
- Kepenų sutrikimai (pvz., kepenų adenoma).
- Cukrinis diabetas su kraujagyslių pažeidimu arba be jo.
- Tulžies pūslės akmenligė.
- Migrena arba (stiprus) galvos skausmas.
- Sisteminė raudonoji vilkligė.
- Buvusi endometriumo hiperplazija (žr. žemiau).
- Epilepsija.
- Astma.
- Otosklerozė.

#### Priežastys, dėl kurių būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą

Gydymą reikia nutraukti, jei nustatoma kontraindikacija ir šiais atvejais:

- Gelta ar kepenų funkcijos pablogėjimas.
- Reikšmingas kraujospūdžio padidėjimas.
- Naujai prasidėjęs migrenos tipo galvos skausmas.
- Nėštumas.

#### Endometriumo hiperplazija ir karcinoma

Moterims, kurių gimda nepašalinta, endometriumo hiperplazijos ir karcinomos rizika padidėja, kai ilgą laiką vartojama tik estrogenų. Endometriumo vėžio rizikos padidėjimas tik estrogenų vartojančioms moterims yra nuo 2 iki 12 kartų didesnis, palyginti su nevartojančiomis, priklausomai nuo gydymo trukmės ir estrogenų dozės (žr. 4.8 skyrių). Nutraukus gydymą, rizika gali išlikti padidėjusi mažiausiai 10 metų.

Nuolatinis kombinuotas estrogenų ir progestagenų gydymas moterims, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, apsaugo nuo padidėjusios rizikos, susijusios su tik estrogenų turinčia PHT.

Pirmaisiais gydymo mėnesiais gali atsirasti protarpinis kraujavimas ir tepių išskyrių. Jei po kurio laiko nuo gydymo pradžios atsiranda kraujavimas ar tepių išskyrių arba tai tęsiasi nutraukus gydymą, reikia išsiaiškinti šio reiškinio priežastį ir, esant reikalui, atlikti endometriumo biopsiją endometriumo piktybinio naviko diagnozei atmesti.

Stimuliacija vien estrogenais gali sukelti ikinavikinę ar navikinę likusių endometriozės židinių transformaciją. Todėl moterims, kurioms histerektomija buvo atlikta dėl endometriozės, ypač jeigu žinoma, kad yra išlikę endometriozės židinių, prie vien estrogenų PHT rekomenduojama pridėti progestageno.

#### Krūties vėžys

Bendri duomenys rodo, kad moterims, vartojančioms sudėtinių PHT vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestageno, arba PHT vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra vien estrogeno, kyla didesnė krūties vėžio rizika, kuri priklauso nuo gydymo PHT vaistinių preparatų vartojimo trukmės.

#### *Gydymas tik estrogenais*

Moterų sveikatos iniciatyvos tyrimas (ang. *Women's Health Initiative*, WHI) parodė, kad moterims, kurioms pašalinta gimda, vartojant vien estrogenų PHT, rizika susirgti krūties vėžiu nepadidėja. Stebėjimo tyrimų metu buvo nustatyta šiek tiek padidėjusi rizika susirgti krūties vėžiu, tačiau ji yra

žymiai mažesnė, negu moterims, vartojančioms sudėtinių PHT vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestageno (žr. 4.8 skyrių).

Didelės apimties metaanalizė atskleidė, kad nutraukus gydymą, padidėjusi rizika ilginiui sumažės, o laikas, per kurį rizika sumažėja iki pradinio lygio, priklauso nuo anksčiau taikytos PHT trukmės. Jeigu PHT taikyta daugiau kaip 5 metus, tokia rizika gali išlikti 10 metų ir ilgiau.

PHT, ypač gydymas estrogenų ir progestagenų deriniu, didina mamografinę krūties tankį, o tai gali turėti neigiamos įtakos atliekant radiologinę krūties vėžio diagnostiką.

### Kiaušidžių vėžys

Kiaušidžių vėžiu sergama daug rečiau nei krūties vėžiu.

Epidemiologiniai didelės metaanalizės duomenys leidžia manyti, kad moterims, kurios vartoja PHT vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra vien estrogeno, arba sudėtinių PHT vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestageno, rizika, pasireiškianti per 5 šių vaistinių preparatų vartojimo metus, būna šiek tiek didesnė ir, nustojus vartoti minėtų vaistinių preparatų, per laiką sumažėja.

Kai kurie kiti tyrimai, įskaitant WHI tyrimą, leidžia manyti, kad sudėtinių PHT vaistinių preparatų vartojimas gali būti susijęs su panašia arba šiek tiek mažesne rizika (žr. 4.8 skyrių).

### Venų tromboembolija

Vartojant PHT, rizika susirgti venų tromboembolija (VTE), t. y. giliųjų venų tromboze arba plaučių embolija, padidėja nuo 1,3 iki 3 kartų. Tikimybė pasireikšti šioms ligoms per pirmuosius PHT vartojimo metus yra didesnė, nei vėliau (žr. 4.8 skyrių).

Rizika susirgti VTE pacientėms, kurioms nustatyta trombofilinė būklė, yra didesnė ir PHT šią riziką gali dar labiau padidinti. Todėl tokioms pacientėms PHT vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Yra žinoma, kad VTE rizikos veiksniai yra estrogenų vartojimas, vyresnis amžius, didelės apimties chirurginė intervencija, ilgalaikė imobilizacija, nutukimas ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) bei vėžys. Nėra sutarimo dėl galimos varikozinių venų įtakos VTE atsiradimui.

Kaip ir visiems pacientams, pooperaciniu laikotarpiu būtina apsvarstyti galimybę imtis profilaktinių priemonių prieš galimas pooperacines tromboembolines venų komplikacijas. Jeigu planuojama chirurginė intervencija, po kurios numatoma ilgalaikė imobilizacija, likus 4-6 savaitėms iki numatomos operacijos rekomenduojama laikinai nutraukti PHT. Vėl pradėti gydymą galima tik tuomet, kai pacientė galės laisvai judėti.

Moterims, nesirgusioms VTE, tačiau turinčioms pirmos eilės giminaičių, sirgusių tromboze jauname amžiuje, gali būti pasiūlyta išsirtinti dėl VTE, tačiau tik po to, kai bus išsamiai aptartas tyrimo ribotumas (tyrimo metu galima pastebėti tik dalį trombofilinių pakitimų). Jeigu nustatytas toks pat trombofilinis defektas, dėl kurio kiti giminaičiai serga tromboze, arba, jeigu defektas yra „sunkus“ (t. y. antitrombino, S baltymo ar C baltymo trūkumas arba trūkumų derinys), PHT vartoti draudžiama.

Reikia atidžiai įvertinti PHT skyrimo naudos ir rizikos santykį moterims, kurios nuolat vartoja antikoagulantų.

Jei VTE atsiranda pradėjus vartoti PHT, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Pacientes reikia įspėti, kad pajutus tromboembolinėms komplikacijoms būdingus simptomus (pvz., skausmingas kojų patinimas, staigus skausmas krūtinėje, dusulys), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

### Vainikinių arterijų liga (VAL)

Randomizuotų kontroliuojamų tyrimų duomenys neįrodė, kad moterys, vartojančios sudėtinę estrogenų-progestagenų arba tik estrogenų PHT, yra apsaugotos nuo miokardo infarkto, nepriklausomai nuo to, ar jos serga VAL.

#### *Tik estrogenai*

Randomizuotų kontroliuojamų tyrimų duomenimis, moterims, kurioms pašalinta gimda ir vartojančioms vien tik estrogenų, rizika susirgti VAL nepadidėja.

#### Išeminis insultas

Vartojant sudėtinę estrogenų-progestagenų ir vien estrogenų terapiją, išeminio insulto rizika padidėja 1,5 karto. Santykinė rizika nepriklauso nuo amžiaus ar laiko nuo menopauzės. Tačiau, kadangi insulto bazinė rizika labai priklauso nuo amžiaus, moterims, vartojančioms PHT, bendra rizika susirgti išeminiu insultu didėja su amžiumi (žr. 4.8 skyrių).

#### Kitos būklės

Estrogenai gali skatinti skysčių kaupimąsi organizme, todėl pacientės, kurių sutrikusi širdies arba inkstų veikla, reikia atidžiai stebėti.

Moteris, kurioms nustatyta hipertrigliceridemija, estrogenų pakaitinės terapijos arba PHT metu būtina atidžiai stebėti, kadangi žinoma retų atvejų, kai dėl estrogenų smarkiai padidėjo trigliceridų koncentracija kraujo plazmoje, o tai sukėlė pankreatitą.

Egzogeniniai estrogenai gali sukelti arba pasunkinti paveldimos arba įgytos angioneurozinės edemos simptomus.

Estrogenai didina skydliaukės hormonų surišančio globulino koncentraciją, o tai savo ruožtu didina cirkuliuojančio bendro skydliaukės hormono koncentraciją, nustatomą atliekant su proteinu surišto jodo tyrimą, tiroksino (T4) (nustatomą frakcionavimo arba radioimuninės analizės metodu) arba trijodtironino (T3) (nustatomą radioimuninės analizės metodu) koncentraciją. T3 įsisavinimas sumažėja; tai rodo padidėjusi skydliaukės hormonų surišančio globulino koncentracija. Nesurištų T3 ir T4 koncentracija nepakinta. Gali padidėti ir kitų surišančiųjų baltymų, t. y. kortikosteroidus surišančio globulino, lytinius hormonų surišančio globulino koncentracija kraujo serume, todėl atitinkamai padidėja kortikosteroidų ir lytinių hormonų koncentracija kraujyje. Nesurištų arba biologiškai aktyvių hormonų koncentracija nepakinta. Gali padidėti kitų plazmos baltymų (angiotenzino / renino substrato, alfa-I-antitripsino, ceruloplazmino) koncentracija.

PHT nepagerina kognityvinės (pažintinės) funkcijos. Kai kurie duomenys leidžia manyti apie galimą padidėjusią demencijos riziką moterims, kurios nepertraukiamą sudėtinę arba tik estrogenų terapiją pradėjo vartoti būdamos vyresnės nei 65 metų.

#### Alanino aminotransferazės (ALT) kiekio padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems nuo hepatito C viruso (HCV) infekcijos, vartojant kombinuotą ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro ir dasabuviro derinį su ribavirinu ir be jo, ALT koncentracijos padidėjimas daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (VNR) žymiai dažniau moterims, vartojančioms vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, pvz., sudėtinųjų hormoninių kontraceptikų (SHK). Be to, glekapreviru / pibrentasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru gydytoms pacientėms ALT koncentracija padidėjo moterims, vartojusioms vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, pvz., SHK. Moterims, vartojusioms vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estrogenų, išskyrus etinilestradiolį, pvz., estradiolio ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro ir dasabuviro su ribavirinu arba be jo, ALT koncentracijos padidėjimas buvo panašus į tų, kurios nevartojo estrogenų. Vis dėlto, kadangi šių kitų estrogenų vartojančių moterų skaičius yra ribotas, reikia atsargiai vartoti kartu su šiais vaistų deriniais: ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru ir dasabuviru su ribavirinu arba be jo, glekapreviru / pibrentasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru. Žr. 4.5 skyrių.

## Pagalbinės medžiagos

### *Laktozė*

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra 42,9 mg laktozės monohidrato.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### *Natris*

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis estetroliui

Estetrolį daugiausia gliukuronizuoja UDP-gliukuronoziltransferazės (UGT) 2B7 fermentas. Kliniškai reikšmingos sąveikos tarp estetrolio ir stipraus UGT inhibitoriaus valproinės rūgšties nepastebėta. Citochromo P450 (CYP450) fermentai nevaizina svarbaus vaidmens estetrolio metabolizme. Todėl estetrolio sąveika su medžiagomis, kurios indukuoja arba slopina CYP450 fermentus, mažai tikėtina.

### Estetrolio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Remiantis *in vitro* slopinimo tyrimais, estetrolio poveikis kitų veikliųjų medžiagų metabolizmui mažai tikėtinas.

### Farmakodinaminė sąveika

Klinikinių HCV kombinuotų vaistinių preparatų ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro ir dasabuviro su ribavirinu arba be jo tyrimų metu ALT koncentracijos padidėjimas daugiau nei 5 kartus didesnis už VNR buvo žymiai dažnesnis moterims, vartojančioms vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, pvz., SHK.

Be to, vartojant glekapreviro / pibrentasviro arba sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro, ALT padidėjimas buvo pastebėtas moterims, vartojusioms vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, pvz., SHK.

Moterims, kartu vartojančioms vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kitų estrogenų, išskyrus etinilestradiolį, pvz., estradiolį, ir ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro ir dasabuviro su ribavirinu arba be jo, ALT koncentracijos padidėjimas buvo panašus į tų, kurios nevirto jokių estrogenų. Vis dėlto, kadangi šių kitų estrogenų vartojančių moterų skaičius yra ribotas, reikia atsargiai vartoti kartu su šiais vaistų deriniais: ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro ir dasabuviro su ribavirinu arba be jo, glekapreviro/pibrentasviro arba sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro (žr. 4.4 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

FYLREVVY nėštumo metu neturi būti vartojamas. Jeigu gydymo metu pastojama, gydymą reikia nedelsiant nutraukti.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis patirtimi su gyvūnais, negalima atmesti nepageidaujamo poveikio, pasireiškiančio dėl veikliųjų medžiagų hormoninio veikimo.

Daugumos iki šiol atliktų epidemiologinių tyrimų, susijusių su netyčiniu estrogenų poveikiu vaisiui, rezultatai nerodo teratogeninio ar toksinio poveikio vaisiui.

## Žindymo laikotarpis

FYLREVV neturi būti vartojamas žindymo metu.

## Vaisingumas

FYLREVV neturi būti skiriamas galinčioms pastoti moterims.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

FYLREVV gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios moterims po menopauzės, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, praėjus mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių vartojant estetrolį kartu su progesteronu, buvo endometriumo sustorėjimas (> 4 mm, 71,3 %), kraujavimas iš makšties (66,8 %) ir endometriumo proliferacijos sutrikimas (5,4 %). Kitos dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ir moterims, kurioms gimda nepašalinta, ir toms, kurioms ji pašalinta, buvo krūtų jautrumas (8,7 %) ir krūtų skausmas (5,6 %). Be su gimda susijusių nepageidaujamų reakcijų, moterų su gimda ar be jos, saugumo pobūdžio skirtumų nebuvo.

#### *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*

Estetrolio saugumas buvo vertinamas viename 2-os fazės ir dviejuose 3-čios fazės klinikiniuose tyrimuose (1 ir 2 tyrimuose), kuriuose dalyvavo 2 606 moterys po menopauzės (1 290 buvo gydomos vien 14,2 mg arba 18,9 mg estetrolio, 463 buvo gydomos placebo, o 853 mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių buvo gydomos 18,9 mg estetrolio nepertraukiamai kartu su 100 mg P4).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos 1 lentelėje ir suskirstytos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Dažnis apibūdinamas kaip labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas ( $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### **1 lentelė: Nepageidaujamas reakcijos į vaistą**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		Vulvovaginalinė kandidozė	
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>		Gimdos lejomoma	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		Galvos svaigimas	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			Venų tromboembolija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Apatinės pilvo dalies skausmas <sup>a</sup> , pilvo skausmas, pilvo pūtimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			Dilgėlinė

<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		Galūnių skausmas	
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	Kraujavimas iš makšties <sup>b</sup> , endometriumo sustorėjimas	Endometriumo proliferacinis sutrikimas, krūtų skausmas, krūtų jautrumas, spenelių skausmas, gimdos spazmas, makšties išskyros, vulvovaginalinis niežulys	Endometriumo hiperplazija, endometriumo polipas <sup>c</sup> , adenomiozė, krūties masė <sup>d</sup> , krūtų patinimas <sup>e</sup> , kiaušidžių cista
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Astenija	Periferinis patinimas
<b>Tyrimai</b>		Padidėjęs svoris	

<sup>a</sup> Įskaitant dubens skausmą

<sup>b</sup> Įskaitant kraujavimą iš gimdos ir tarpmenstruacinį kraujavimą

<sup>c</sup> Įskaitant gimdos kaklelio polipą ir gimdos polipą

<sup>d</sup> Įskaitant *Phyllodes* naviką, krūties cistą, krūtų pokyčius, nustatomus skenavimo būdu

<sup>e</sup> Įskaitant krūtų padidėjimą, krūtų paburkimą

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Krūties vėžio rizika*

- Moterims, ilgiau nei 5 metus vartojančioms kombinuotą estrogenų ir progesteronų gydymą, krūties vėžio rizika yra iki 2 kartų didesnė.
- Padidėjusi rizika pacientėms, vartojančioms tik estrogenus, yra mažesnė nei vartotojančioms estrogenų ir progesteronų derinius.
- Rizikos lygis priklauso nuo vartojimo trukmės (žr. 4.4 skyrių).
- Pateikiami absoliučios rizikos įvertinimai, pagrįsti didžiausio atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo (WHI tyrimo) rezultatais ir didžiausia perspektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalize.

#### **Didžiausia perspektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizė**

##### **Apskaičiuota papildoma krūties vėžio rizika po 5 metų vartojimo moterims, kurių**

##### **KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Amžius PHT pradžioje (metai)	Dažnis 1 000 niekada nevartojusių PHT per 5 metus (50–54 metai)*	Rizikos santykis	Papildomi atvejai 1 000 PHT vartotojų po 5 metų
<b>PHT vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra tik estrogeno</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Sudėtiniai vaistiniai preparatai, kuriuose yra estrogeno ir progesterono</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Remiantis pradiniais atvejų skaičiais, kurie buvo nustatyti Anglijoje 2015 m., ištyrus moteris, kurių KMI = 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Pastaba: kadangi krūties vėžio paplitimas įvairiose ES šalyse skiriasi, papildomų krūties vėžio atvejų skaičius taip pat proporcingai keisis.

##### **Apskaičiuota papildoma krūties vėžio rizika po 10 metų vartojimo moterims, kurių**

##### **KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Amžius PHT pradžioje (metai)	Dažnis 1 000 niekada nevartojusių PHT per	Rizikos santykis	Papildomi atvejai 1 000 PHT vartotojų po 10 metų
------------------------------	---	------------------	--

	10 metų laikotarpį (50–59 metai)*		
<b>PHT vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra tik estrogeno</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Sudėtiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestageno</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Remiantis pradiniais atvejų skaičiais, kurie buvo nustatyti Anglijoje 2015 m., ištyrus moteris, kurių KMI = 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Pastaba: kadangi krūties vėžio paplitimas įvairiose ES šalyse skiriasi, papildomų krūties vėžio atvejų skaičius taip pat proporcingai keisis.

#### JAV WHI tyrimai – papildoma krūties vėžio rizika po 5 metų vartojimo

Amžiaus ribos (metais)	Dažnis 1 000 moterų placebo grupėje per 5 metus	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomi atvejai 1 000 PHT vartotojų per 5 metus (95 % PI)
<b>Tik KKE (konjuguotų kumelės estrogenų) PHT</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>KKE + MPA estrogenų-progestagenų PHT ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*WHI tyrime dalyvavo moterys, kurioms pašalinta gimda, ir krūties vėžio rizika nebuvo padidėjusi.

‡Tyrime dalyvavo tik tos moterys, kurios iki tyrimo nevartojo PHT; per 5 pirmuosius PHT vartojimo metus rizikos padidėjimo nebuvo pastebėta. Po 5 vaistinio preparato vartojimo metų ši rizika buvo didesnė nei toms, moterims, kurios nevartojo PHT.

#### Endometriumo vėžio rizika

- Moterys po menopauzės, kurioms nepašalinta gimda

Endometriumo vėžiu suserga 5-ios iš 1 000 moterų, kurioms nepašalinta gimda ir kurios nevartoja PHT.

Vien estrogenų PHT nerekomenduojama moterims, kurioms nepašalinta gimda, nes tai padidina endometriumo vėžio riziką (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis edipemiologinių tyrimų duomenimis, nustatyta, kad priklausomai nuo vien estrogenų vaistinių preparatų vartojimo trukmės ir estrogeno dozės, papildomai diagnozuojama nuo 5 iki 55 endometriumo vėžio atvejų 1 000-iai 50-65 metų amžiaus moterų.

Gydymą estrogenu papildžius progestagenu bent 12 dienų per ciklą, šio rizikos padidėjimo galima išvengti. Milijono moterų studijos duomenimis, po 5 metų sudėtinės PHT vartojimo (nuosekliai arba nepertraukiamai), endometriumo vėžio rizika nepadidėjo (SR = 1,0 [0,8-1,2]).

#### Kiaušidžių vėžio rizika

PHT vaistinių preparatų, kuriuose yra tik estrogeno, arba sudėtinių PHT vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestageno, vartojimas siejamas su šiek tiek padidėjusia kiaušidžių vėžio diagnozės rizika (žr. 4.4 skyrių)

Atlikus 52 epidemiologinių tyrimų metaanalizę, moterims, šiuo metu vartojančioms PHT vaistinių preparatų, nustatyta didesnė kiaušidžių vėžio rizika, palyginti su moterimis, kurios niekada nevartojo PHT vaistinių preparatų (RK: 1,43, 95 proc. PI: 1,31-1,56). Tarp 50-54 metų moterų, PHT vaistinių preparatų vartojusių 5 metus, tai sukėlė maždaug 1 papildomą atvejį iš 2 000 vartotojų. Per 5 metus tarp 50-54 metų moterų, kurios nevartoja PHT vaistinių preparatų, kiaušidžių vėžys bus diagnozuotas maždaug 2 moterims iš 2 000.

## Venų tromboembolijos rizika

Vartojant PHT santykinė rizika susirgti tromboembolinėmis venų ligomis, t. y. giliųjų venų tromboze arba plaučių embolija, padidėja nuo 1,3 iki 3 kartų. Šiomis ligomis dažniau susergama pirmaisiais PHT vartojimo metais (žr. 4.4 skyrių). Žemiau pateikti WHI tyrimų duomenys.

### **WHI tyrimai – papildoma VTE rizika per 5 metus**

Amžiaus ribos (metais)	Dažnis 1 000 moterų placebo grupėje per 5 metus	Rizikos santykis & 95 % PI	Papildomi atvejai 1 000 PHT vartotojų
<b>Geriamieji tik estrogenų PHT vaistiniai preparatai *</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Geriamieji sudėtiniai estrogenų-progestagenų PHT vaistiniai preparatai</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\*Tyrimė dalyvavo moterys, kurioms pašalinta gimda.

### *Vainikinių arterijų ligos rizika*

- Jeigu sudėtinę estrogenų-progestagenų PHT vartoja vyresnės nei 60 metų moterys, joms šiek tiek padidėja rizika susirgti vainikinių arterijų liga (žr. 4.4 skyrių).

### *Išeminio insulto rizika*

- Vartojant vien estrogenų ir estrogenų-progestagenų PHT, santykinė rizika susirgti išeminiu insultu padidėja iki 1,5 karto. Tačiau hemoraginio insulto rizika, vartojant PHT, nepadidėja.
- Ši santykinė rizika nepriklauso nuo amžiaus ir vaistinio preparato vartojimo trukmės, tačiau bazinė rizika labai priklauso nuo amžiaus. Bendra insulto rizika moterims, vartojančioms PHT, didėja su amžiumi (žr. 4.4 skyrių).

### **WHI tyrimo jungtinė – papildoma išeminio insulto\* rizika per 5 metus**

Amžiaus ribos (metais)	Dažnis 1 000 moterų placebo grupėje per 5 metus	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomi atvejai 1 000 PHT vartotojų per 5 metus
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\*Išeminio ir hemoraginio insulto atvejai atskirai neišskiriami.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede [nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estrogenų, perdozavimo simptomai gali būti pykinimas, vėmimas, krūtų jautrumas, galvos svaigimas, pilvo skausmas, mieguistumas ar nuovargis ir menstruacinio pobūdžio kraujavimas. Remiantis tyrimais, atliktais vartojant vienkartinę 94,4 mg dozę ir kartotines 37,8 mg esterolio dozes, taip pat gali pasireikšti spenelių jautrumas ir dubens skausmas. Specifinio priešnuodžio nėra, o gydymas turi būti simptominis.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – lytiniai hormonai ir lytinės sistemos modulatoriai, natūralūs ir pusiau sintetiniai estrogenai, paprastai, ATC kodas – G03CA10.

### Veikimo mechanizmas

Veiklioji medžiaga sintetinis estetrolis chemiškai ir fiziškai yra identiškas endogeniniam estetroliui, kuris gaminamas nėštumo metu žmogaus vaisiaus kepenyse.

Estetrolis pakeičia sumažėjusią estrogenų gamybą moters organizme menopauzės laikotarpiu ir palengvina menopauzės simptomus, įskaitant vazomotorinius simptomus (VMS).

### Informacija apie klinikinius tyrimus

14,2 mg ir 18,9 mg estetrolio klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas dviejuose daugiacentriuose 3-ios fazės klinikiniuose tyrimuose (1 ir 2 tyrimuose). Abu tyrimus sudarė dvi dalys: 1-oji dalis (atsitiktinių imčių, dvigubai akla, placebo kontroliuojama) daugiausia dėmesio skyrė veiksmingumui, o 2-oji dalis (atvira, viena grupė) – saugumui.

#### *Estrogenų trūkumo simptomų palengvinimas*

Estetrolio veiksmingumas VMS palengvinimui buvo įvertintas moterims po menopauzės, kurioms pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunkūs VMS, 1-ojo ir 2-ojo tyrimų 1-oje dalyje. Iš viso 628 pacientės, kurioms buvo atlikta histerektomija (iš kurių 419 buvo gydomos 14,2 mg arba 18,9 mg estetrolio, o 209 – placebo) ir 591 pacientė, kuriai nebuvo atlikta histerektomija (iš jų 392 buvo gydomos 14,2 mg arba 18,9 mg estetrolio, o 199 – placebo).

Keturios bendrosios pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys abiejuose tyrimuose buvo VMS vidutinio sunkumo ir sunkių VMS simptomų sunkumo vidurkis ir dažnis per savaitę pokytis nuo pradinio lygio po 4 savaitių ir 12 savaitių.

Menopauzės simptomai palengvėjo per pirmąsias kelias gydymo savaites ir išliko visą gydymo laikotarpį.

Abiejuose pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo moterys, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, praėjus mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių, ir moterys, kurioms buvo atlikta histerektomija, vieną kartą per parą išgertos 14,2 mg ir 18,9 mg estetrolio dozės statistiškai reikšmingai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių VMS sunkumo vidurkį ir dažnį per savaitę po 4 savaitių, palyginti su placebo. Statistiškai reikšmingas sumažėjimas išliko po 12 gydymo savaitių.

Vieną kartą per parą išgertos 18,9 mg estetrolio dozės statistiškai reikšmingai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių VMS sunkumo vidurkį po 4 savaitių ir 12 savaitių, palyginti su placebo. Statistiškai reikšmingas VMS sunkumo sumažėjimas taip pat buvo pastebėtas vartojant 14,2 mg estetrolio abiem laikotarpiais 1-ame tyrime, bet ne 2-ame tyrime.

1-ojo tyrimo 1 dalies ir 2-ojo tyrimo 1 dalies vidutinio sunkumo VMS dažnio per savaitę ir sunkumo vidurkio pokyčio rezultatai (*post-hoc* atlikta analizė) pateikti 2 lentelėje 14,2 mg estetrolio ir 3 lentelėje 18,9 mg estetrolio.

**2 lentelė: 14,2 mg estetrolio poveikis vidutinio sunkumo ir sunkių VMS dažniui per savaitę ir sunkumo vidurkiui 4 ir 12 savaites – moterims, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, praėjus**

**mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių, ir moterims, kurioms buvo atlikta histerektomija (1 tyrimas, 1 dalis ir 2 tyrimas, 1 dalis)**

Parametras	1 tyrimas, 1 dalis		2 tyrimas, 1 dalis	
	Estetrolis 14,2 mg	Placebo	Estetrolis 14,2 mg	Placebo
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
<b>VMS dažnis</b>				
<b>Pradinis</b>				
Vidurkis (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 4 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95 % PI	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p reikšmė palyginti su placebo	0,0181	-	0,0249	-
<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 12 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95 % PI	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p reikšmė palyginti su placebo	0,0002	-	0,0020	-
<b>VMS sunkumas</b>				
<b>Pradinis</b>				
Vidurkis (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 4 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95 % PI	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p reikšmė palyginti su placebo	0,0096	-	0,5901	-
<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 12 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95 % PI	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p reikšmė palyginti su placebo	< 0,0001	-	0,8533	-

PI – pasikliautinis intervalas; LS vidurkis: mažiausias kvadratinis vidutinis pokytis nuo pradinio lygio, apskaičiuotas pagal MMRM modelį – ; mišraus poveikio modelis pakartotiniams matavimams (angl. *Mixed-effects Model for Repeated Measures*, MMRM); SD – standartinis nuokrypis; SE: standartinė klaida

**3 lentelė: 18,9 mg estetrolio poveikis vidutinio sunkumo ir sunkių VMS dažniui per savaitę ir sunkumo vidurkiui 4 ir 12 savaites – moterims, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, praėjus mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių, ir moterims, kurioms buvo atlikta histerektomija (1 tyrimas, 1 dalis ir 2 tyrimas, 1 dalis)**

Parametras	1 tyrimas, 1 dalis		2 tyrimas, 1 dalis	
	Estetrolis 18,9 mg	Placebo	Estetrolis 18,9 mg	Placebo
	N = 197	N = 200	N = 186	N = 185
<b>VMS dažnis</b>				
<b>Pradinis</b>				
Vidurkis (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)

<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 4 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95 % PI	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p reikšmė palyginti su placebo	0,0002	-	0,0138	-
<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 12 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95 % PI	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
p reikšmė palyginti su placebo	< 0,0001	-	0,0002	-
<b>MVS sunkumas</b>				
<b>Pradinis</b>				
Vidurkis (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 4 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95 % PI	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
p reikšmė palyginti su placebo	0,0022	-	0,0075	-
<b>Pokytis nuo pradinio lygio iki 12 savaitės</b>				
LS vidurkis (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95 % PI	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
p reikšmė palyginti su placebo	< 0,0001	-	< 0,0001	-

PI – pasikliautinis intervalas; LS vidurkis: mažiausias kvadratinis vidutinis pokytis nuo pradinio lygio, apskaičiuotas pagal MMRM modelį - mišraus poveikio modelis pakartotiniams matavimams (angl. *Mixed-effects Model for Repeated Measures*, MMRM); SD – standartinis nuokrypis; SE: standartinė klaida

### *Endometriumo saugumas*

18,9 mg estetrolis ir nuolat vartojamo 100 mg P4 derinio saugumas endometriumui buvo įvertintas 1 metų atviro tyrimo metu (1 tyrimo 2 dalis), kuriame dalyvavo 346 moterys po menopauzės, iš kurių 325 po 1 metų buvo atlikta įvertinama endometriumo biopsija. Moterų, kurioms praėjo mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių, pogrupyje endometriumo saugumas buvo įvertintas 316 moterų, iš kurių 298 po 1 metų buvo atlikta endometriumo biopsija.

Klinikinio tyrimo metu endometriumo biopsijos, paimtos po 12 mėnesių arba anksti nutraukus tyrimą, parodė 1 endometriumo hiperplazijos atvejį be atipijos, nė vieno endometriumo hiperplazijos su atipija ir nė vieno endometriumo vėžio atvejo (N = 1/325, 0,3 %; 2-pusis 95 % PI: 0,0-1,7 %). Analizuojant moterų, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, subpopuliaciją praėjus mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių (n = 298), taškinis įvertis buvo 0,3 % (2 pusės 95 % PI: 0,0-1,9 %).

### *Kraujavimo pobūdis*

1-ojo tyrimo 2 dalyje 853 moterys, kurioms nebuvo atlikta histerektomija, praėjus mažiausiai 12 mėnesių nuo paskutinių mėnesinių, nepertraukiamai vartojo 18,9 mg estetrolis ir 100 mg P4 dozę iki 53 savaičių. Kraujavimo ar tepių išskyrių nebuvo 37,8 % moterų 10-12 gydymo mėnesių laikotarpiu. Kraujavimas ir (arba) ar tepių išskyrių atsirado 77,2 % moterų per pirmuosius tris gydymo mėnesius ir 62,2 % per 10-12 gydymo mėnesių.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

## Absorbicija

Išgertas estetrolis greitai absorbuojamas. Išgėrus vienkartinės 14,2 mg ir 18,9 mg estetrolio tablečių dozes, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje atitinkamai 17,9 ng/ml ir 17,3–20,75 ng/ml pasiekama po 0,47–0,63 valandos. Bendra estetrolio ekspozicija yra panaši, nepriklausomai nuo maisto vartojimo. Didžiausia estetrolio koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) sumažėja maždaug 50 % po valgio. Didžiausia estetrolio koncentracija nevalgius pasiekama greičiau nei pavalgius (didžiausios koncentracijos plazmoje ( $T_{max}$ ) mediana nevalgius 0,5 valandos, palyginti su 1 valanda pavalgius).

Remiantis masės balanso tyrimo rezultatais nustatyta, kad estetrolio biologinis prieinamumas yra ne mažesnis kaip 69 %.

Po kartotinių 14,2 mg estetrolio dozių, vartojamų vieną kartą per parą 14 dienų,  $T_{max,ss}$  mediana yra maždaug 0,5 valandos. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama po 6–8 dienų. Esant pusiausvyrinei koncentracijai,  $C_{max}$ , vidutinė koncentracija ir mažiausia koncentracija (žemiausias kritimo taškas) yra atitinkamai 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml ir 1,42 ng/ml.

Po kartotinių 18,9 mg estetrolio dozių, vartojamų vieną kartą per parą 8 dienas,  $T_{max,ss}$  mediana yra maždaug 0,5 valandos. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama po 6–8 dienų. Esant pusiausvyrinei koncentracijai,  $C_{max}$ , vidutinė koncentracija ir mažiausia koncentracija (žemiausias kritimo taškas) yra atitinkamai 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml ir 1,59 ng/ml.

## Pasiskirstymas

Estetrolis farmakokinetikai būdinga greito pasiskirstymo fazė; jis pasiskirsto ir tikriausiai reabsorbuojamas enterohepatiniu ciklu per pirmąsias 18 valandų po pavartojimo. Pasiskirstymo tūris, nustatytas išgėrus vienkartinę 14,2 mg dozę, buvo didelis, o tai rodo, kad estetrolis plačiai pasiskirsto audiniuose.

Estetrolis nesijungia su SHBG. Estetrolis vidutiniškai jungėsi su žmogaus plazmos baltymais (nuo 45,5 iki 50,4 %). Estetrolis tolygiai pasiskirsto tarp raudonųjų kraujo ląstelių ir plazmos.

*Tyrimai in vitro* parodė, kad estetrolis yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) pernešėjų substratas. Tačiau mažai tikėtina, kad kartu vartojant vaistinius preparatus, turinčius įtakos P-gp ir BCRP aktyvumui, atsirastų kliniškai reikšminga sąveika su estetroliu.

## Biotransformacija

Išgėrus estetrolio, jis pereina intensyvią 2 fazės metabolizmą, kurio metu susidaro gliukuronidų ir sulfatų junginiai. Du pagrindiniai metabolitai – estetrol-3-gliukuronidas ir estetrol-16-gliukuronidas pasižymi nereikšmingu estrogeniniu aktyvumu. UGT2B7 yra dominuojanti UGT izoforma, dalyvaujanti biotransformuojant estetrolį į tiesioginį gliukuronidą. Estetrolis sulfatuojamas, daugiausia dalyvaujant specifinei estrogeno sulfotransferazei (SULT1E1).

## Eliminacija

Nustatyta, kad galutinis estetrolio pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) yra maždaug 24 valandos tiek po vienkartinio vartojimo, tiek esant pusiausvyrinėms sąlygoms.

Suvartojus vieną geriamąją 15 mg [ $^{14}C$ ] estetrolio tirpalo dozę, maždaug 69 % viso radioaktyvumo pašalinama su šlapimu ir 21,9 % – su išmatomis.

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Estetrolio koncentracija plazmoje nerodo jokio reikšmingo nukrypimo nuo dozės proporcingumo nuo 4,7 mg iki 94,4 mg (vienkartinės dozės).

## Pastovios būsenos sąlygos

Pastovi būseną pasiekama po 6–8 dienų. Kartą per parą pakartotinai išgėrus 14,2 mg arba 18,9 mg estetrolio, didžiausia koncentracija plazmoje yra atitinkamai apie 16,69 ng/ml ir 19,60 ng/ml ir pasiekama praėjus 0,18–2 valandoms po dozės vartojimo. Vidutinė koncentracija plazmoje yra atitinkamai 3,08 ng/ml ir 3,50 ng/ml. Kaupimasis yra labai ribotas, kai paros plotas po kreive (AUC) yra 60 % didesnis nei po vienkartinės dozės, o  $C_{max}$  padidėjimo nepastebėta.

## Ypatingos populiacijos

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Buvo atliktas tyrimas su vienkartinę geriamąją 18,9 mg estetrolio doze moterims, kurių kepenų funkcija normali, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* A klasė), vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasė) ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* C klasė).

Rezultatai rodo, kad estetrolio  $C_{max}$  ir ploto  $AUC_{inf}$  santykis buvo atitinkamai ~1,7 karto ir ~1,1 karto esant lengvam kepenų funkcijos sutrikimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali, atitinkamai ~1,9 karto ir ~1 karto esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali, ir atitinkamai ~5,4 karto ir ~1,9 karto esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Inkstų ligos poveikio estetrolio farmakokinetikai vertinimo tyrimas buvo atliktas **su vienkartinę geriamąją 18,9 mg estetrolio doze** moterims, kurių inkstų funkcija normali, lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (absolūtus glomerulų filtracijos greitis (GFG < 90 – ≥ 60 ml/min.), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 – < 30 ml/min.) ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min.).

$C_{max}$  ir  $AUC_{inf}$  buvo atitinkamai ~1,1 karto ir ~1,7 karto esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali; atitinkamai ~1,8 karto ir ~2,3 karto, esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali, ir atitinkamai ~1,5 karto ir ~2,3 karto esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali.

Inkstų klirensas (CL<sub>r</sub>) sumažėjo 20 % grupėje, kuriai buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, 40 % grupėje, kuriai buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir 71 % grupėje, kurios inkstų funkcija buvo sunki, palyginti su grupe, kurios inkstų funkcija normali.

Tyrimo rezultatai rodo, kad estetrolio ekspozicijos plazmoje padidėjimas asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali, gali būti kliniškai reikšmingas (žr. 4.2 skyrių).

## Kitos ypatingos populiacijos

### *Etninės grupės*

Kliniškai reikšmingų japonių ir baltaodžių moterų estetrolio farmakokinetikos skirtumų po vienkartinės 14,2 mg estetrolio dozės vartojimo nepastebėta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su estetroliu parodė tikėtiną estrogeninį poveikį. Visų pirma, toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, kuris laikomas rūšiai specifiniu.

Estetrolis nelaikomas genotoksišku. Tačiau yra žinoma, kad dėl savo hormoninio poveikio lytiniai steroidai gali skatinti tam tikrų nuo hormonų priklausomų audinių ir navikų augimą.

Rizikos aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad estetrolis gali kelti pavojų vandens ir požeminio vandens ekosistemai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

*Tabletės šerdis*

Laktozė monohidratas

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Kukurūzų krakmolas

Povidonas K30

Magnio stearatas (E572)

*Tabletės plėvelė*

Hipromeliozė (E464)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Talkas (E553b)

Hidrintas vilnamedžių aliejus

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Skaidri PVC/aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės, dėžutėje su laikymo dėklu.

Pakuotėje yra 28, 84 arba 168 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest  
Vengrija

#### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

FYLREVVY 14,2 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data:

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

### **REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI  
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas šio vaistinio preparato PASP teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FYLREVVY 14,2 mg plėvele dengtos tabletės  
*estetrolum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14,2 mg estetrolio (estetrolio monohidrato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės  
168 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

FYLREVVY 14,2 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ AR DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FYLREVVY 14,2 mg plėvele dengtos tabletės  
*estetrolum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Gedeon Richter Plc.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT LAIKYMO DĒKLO**

**LAIKYMO DĒKLAS**

Fylrevy

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FYLREVVY 18,9 mg plėvele dengtos tabletės  
*estetrolum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 18,9 mg estetrolio (estetrolio monohidrato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės  
168 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

FYLREVVY 18,9 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ AR DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FYLREVY 18,9 mg plėvele dengtos tabletės  
*estetrolum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Gedeon Richter Plc.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT LAIKYMO DĒKLO**

**LAIKYMO DĒKLAS**

Fylrevy

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**FYLREVVY 14,2 mg plėvele dengtos tabletės**  
**FYLREVVY 18,9 mg plėvele dengtos tabletės**  
estetrolis (*estetrolum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra FYLREVVY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant FYLREVVY
3. Kaip vartoti FYLREVVY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti FYLREVVY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra FYLREVVY ir kam jis vartojamas

FYLREVVY yra pakaitinės hormonų terapijos (PHT) vaistas. Jo sudėtyje yra natūralaus estrogeno hormono estetrolio. FYLREVVY skiriamas vartoti:

- moterims po menopauzės, kurioms pašalinta gimda (atlikta histerektomija), ir;
- moterims po menopauzės, kurioms gimda nepašalinta (nebuvo atlikta histerektomija) ir kurioms mažiausiai 12 mėnesių nebuvo natūralių mėnesinių.

#### Simptomų, atsirandančių po menopauzės, palengvinimas

Menopauzės metu moters organizme gaminamo estrogeno kiekis sumažėja. Tai gali sukelti tokius simptomus kaip veido, kaklo ir krūtinės kaitimas („karščio pylimas“). FYLREVVY palengvina šiuos simptomus po menopauzės. FYLREVVY Jums bus skiriamas tik tuo atveju, jei simptomai ženkliai trukdo Jūsų kasdieniam gyvenimui.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant FYLREVVY

#### Ligos istorija ir reguliarūs patikrinimai

PHT vartojimas kelia riziką, į kurią reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pradėti šį gydymą ir ar jį tęsti.

Moterų pirmalaikės menopauzės (dėl kiaušidžių nepakankamumo arba chirurginės operacijos) gydymo patirtis yra nedidelė. Jeigu Jums yra pirmalaikė menopauzė, PHT rizika gali būti skirtinga. Pasitarkite su gydytoju.

Prieš pradėdamas (arba atnaujindamas) pakaitinę hormonų terapiją (PHT) gydytojas paklaus apie Jūsų ir Jūsų šeimos ligos istoriją. Galbūt gydytojas nuspręs atlikti medicininę apžiūrą. Jeigu reikia, ji gali apimti Jūsų krūtų ir (arba) vidaus organų ištyrimą.

Jeigu pradėjote vartoti FYLREVVY, turite reguliariai (bent kartą per metus) lankytis pas gydytoją, kad jis atliktų medicininę patikrą. Šių patikrų metu su gydytoju aptarkite tolesnio FYLREVVY vartojimo naudą ir riziką.

Reguliariai tikrinkitės krūtis, kaip rekomenduoja gydytojas.

### **FYLREVVY vartoti draudžiama**

Jei Jums yra bent viena iš toliau išvardintų būklių. Jeigu abejojate dėl kurios nors iš toliau nurodytų būklių, **pasitarkite su gydytoju**, prieš pradėdama vartoti FYLREVVY.

FYLREVVY vartoti draudžiama:

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) **estetrolui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra nustatytas, kada nors buvo nustatytas arba įtariamas **krūties vėžys**;
- jeigu Jums yra nustatytas arba įtariamas **nuo estrogenų priklausomas** gimdos gleivinės vėžys (endometriumo vėžys);
- jeigu Jums yra **nežinomos priežasties kraujavimas iš makšties**;
- Jei yra **gimdos gleivinės išvešėjimas**, kuris nėra gydomas;
- jeigu Jums yra ar anksčiau buvo susidaręs **kraujo krešulys venose** (trombozė), kojų kraujagyslėse (giliųjų venų trombozė) arba plaučių kraujagyslėse (plaučių embolija);
- jeigu Jums nustatytas **kraujo krešėjimo** sutrikimas (pvz., C baltymo, S baltymo ar antitrombino trūkumas);
- jeigu sergate arba anksčiau sirgote kraujo krešulių arterijose sukelta liga, pavyzdžiui, **širdies priepuoliu, insultu arba krūtinės angina**;
- jeigu sergate arba sirgote **kepenų liga** ir Jūsų kepenų veiklos rodikliai išliko pakitę;
- Jeigu sergate reta, paveldima kraujo liga, vadinama porfirija

Jei kuri nors iš aukščiau išvardytų būklių pasireiškia pirmą kartą vartojant FYLREVVY, nedelsdama nutraukite jo vartojimą ir skubiai kreipkitės į gydytoją.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdama vartoti FYLREVVY.

Prieš pradėdama gydymą, pasakykite gydytojui, jei kada nors pasireiškė bet kuri iš šių būklių, nes gydymo FYLREVVY metu jos gali atsinaujinti arba pasunkėti. Jeigu taip, lankykitės pas savo gydytoją apžiūrai dažniau:

- fibromos gimdoje;
- gimdos gleivinės vešėjimas už gimdos ribų (endometrioze) arba praeityje buvęs gimdos gleivinės išvešėjimas (endometriumo hiperplazija);
- padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika (žr. „Kraujo krešuliai venose [trombozė]“);
- padidėjusi rizika susirgti estrogenams jautrių vėžiu (pvz., Jūsų motina, sesuo arba senelė sirgo krūties vėžiu);
- aukštas kraujospūdis;
- kepenų liga, pvz., nepiktybinis kepenų navikas;
- cukrinis diabetas;
- tulžies pūslės akmenligė;
- migrena ar stiprūs galvos skausmai;
- imuninės sistemos liga, pažeidžianti daugelį kūno organų (sisteminė raudonoji vilkligė, SRV);
- epilepsija;
- astma;
- liga, pažeidžianti ausies būgnelį ir klausą (otosklerozė);
- labai padidėjęs riebalų (trigliceridų) kiekis kraujyje;
- skysčių kaupimasis dėl širdies arba inkstų ligų;

- paveldima ir įgyta angioedema.

### **Nutraukite FYLREVVY vartojimą ir nedelsdama kreipkitės į gydytoją**

Jeigu vartojant PHT atsirado bet kuris iš šių požymių:

- bet kuri iš būklių, nurodytų skyriuje „FYLREVVY vartoti draudžiama“;
  - odos ar akių baltymų pageltimas (gelta). Tai gali būti kepenų ligos požymiai;
  - veido, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, ir (arba) pasunkėjęs rijimas arba dilgėlinė, taip pat pasunkėjęs kvėpavimas, rodantis angioneurozinę edemą;
  - ženklus kraujospūdžio padidėjimas (simptomai gali būti galvos skausmas, nuovargis, galvos svaigimas);
  - į migreną panašūs galvos skausmai, kurie pasireiškia pirmą kartą;
  - pastojote;
  - kraujo krešulio požymiai, tokie kaip:
    - skausmingas kojų patinimas ir paraudimas;
    - staigus krūtinės skausmas;
    - pasunkėjęs kvėpavimas;
- Daugiau informacijos rasite skyriuje „Kraujo krešuliai venoje (trombozė)“

**Pastaba:** FYLREVVY nėra kontracepcijos priemonė. Jei nuo paskutinių mėnesinių praėjo mažiau nei 12 mėnesių arba esate jaunesnė nei 50 metų, vis tiek gali tekti naudoti papildomas kontracepcijos priemones, kad išvengtumėte nėštumo. Pasitarkite su gydytoju.

### **PHT ir vėžys**

#### **Gimdos gleivinės išvešėjimas (endometriumo hiperplazija) ir gimdos gleivinės vėžys (endometriumo vėžys)**

Vartojant vien estrogenų PHT, padidėja rizika susirgti gimdos gleivinės išvešėjimu (endometriumo hiperplazija) ir gimdos gleivinės vėžiu (endometriumo vėžiu).

Progestogeno vartojimas kartu su estrogenu mažiausiai 12 dienų kiekvieno 28 dienų ciklo apsaugo nuo šios papildomos rizikos. Taigi, gydytojas paskirs progestogeną atskirai, jei Jums nepašalinta gimda. Jeigu Jums pašalinta gimda (histerektomija), pasitarkite su gydytoju, ar galite saugiai vartoti šį vaistą be progestogeno.

Endometriumo vėžys bus diagnozuotas vidutiniškai 5 iš 1 000 io 50-65 metų amžiaus moterų, kurioms nepašalinta gimda ir jos nevartoja PHT,

Vartojančioms tik estrogenų PHT 50–65 metų moterims, kurioms nepašalinta gimda, 10–60 moterų iš 1 000 bus diagnozuotas endometriumo vėžys (t. y. nuo 5 iki 55 papildomų atvejų), priklausomai nuo dozės ir jo vartojimo trukmės.

FYLREVVY sudėtyje estrogenų dozė yra didesnė nei kituose tik estrogenų turinčiuose PHT vaistuose. Endometriumo vėžio rizika vartojant kartu su progestogenu nežinoma.

#### **Krūties vėžys**

Įrodyta, kad vartojant sudėtinių pakaitinės hormonų terapijos (PHT) vaistų, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno arba PHT vaistų, kurių sudėtyje yra vien estrogeno, padidėja krūties vėžio rizika. Papildoma rizika priklauso nuo to, kiek laiko vartojate PHT. Papildoma rizika paaiškėja per 3 metus nuo vartojimo. Nutraukus PHT, papildoma rizika laikui bėgant mažės, tačiau ji gali išlikti 10 ar daugiau metų, jei PHT vartojote ilgiau nei 5 metus.

#### *Palyginkite*

Per 5 metus PHT nevartojančių 50-54 metų amžiaus moterų grupėje krūties vėžys bus diagnozuotas vidutiniškai 13-17 moterų iš 1 000.

50 metų amžiaus moterų, kurioms gydymas vien estrogeno PHT bus taikoma 5 metus, grupėje bus nustatyta 16-17 atvejų 1 000 vartotojų (t. y., 0-3 papildomi atvejai).

50 metų amžiaus moterų, kurioms estrogenų-progestagenų PHT bus taikoma 5 metus, grupėje bus nustatytas 21 atvejis 1 000-iui vartotojų (t. y., 4-8 papildomi atvejai).

PHT vaistų nevartojančių 50-59 metų amžiaus moterų grupėje per 10 metų krūties vėžys bus diagnozuotas 27 moterims iš 1 000.

50 metų amžiaus moterų, kurioms vien estrogeno PHT bus taikoma 10 metų, grupėje bus nustatyti 34 atvejai 1 000-iui vartotojų (t. y., 7 papildomi atvejai).

50 metų amžiaus moterų, kurioms estrogenų-progestagenų PHT bus taikoma 10 metų, grupėje bus nustatyti 48 atvejai 1 000-iui vartotojų (t. y., 21 papildomas atvejis).

**Reguliariai tikrinkitės krūtis. Kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote kokių nors pokyčių, tokių kaip:**

- odos įdubimas;
- spenelio pokyčiai;
- bet kokie gumbeliai, kuriuos galite pamatyti ar pajusti;

Taip pat, dalyvaukite Jums pasiūlytose mamografinės diagnostikos programose. Svarbu, kad prieš atlikdami mamografinį tyrimą, Jūs informuotumėte slaugytoją / sveikatos priežiūros specialistą, kuris atliks rentgenologinį tyrimą, kad vartojate PHT, kadangi dėl šių vaistų gali padidėti krūtų liaukinio audinio tankis, o tai gali turėti įtakos mamogramai. Padidėjęs krūties liaukinio audinio tankis gali trukdyti aptikti visus susidariusius mazgus.

**Kiaušidžių vėžys**

Kiaušidžių vėžys yra retas - daug retesnis nei krūties vėžys. Tik estrogenų arba kombinuotos estrogenų ir progesterono PHT vartojimas siejamas su šiek tiek padidėjusia kiaušidžių vėžio rizika.

Kiaušidžių vėžio rizika skiriasi priklausomai nuo amžiaus. Pavyzdžiui, 50–54 metų moterims, kurios nevartoja PHT, maždaug 2 iš 2 000 moterų per 5 metus bus diagnozuotas kiaušidžių vėžys. Moterims, kurios vartoja PHT 5 metus, bus apie 3 atvejai 2 000 vartotojų (t. y. apie 1 papildomą atvejį).

**PHT poveikis širdžiai ir kraujotakai**

**Kraujo krešuliai venose (trombozė)**

**Kraujo krešulių** susidarymo venose rizika yra maždaug 1,3-3 kartus didesnė PHT vartotojoms nei nevartojančiosioms, ypač pirmaisiais jo vartojimo metais.

Kraujo krešuliai gali būti rimti, o jei jie keliauja į plaučius, tai gali sukelti krūtinės skausmą, dusulį, alpimą ar net mirtį.

Jeigu esate vyresnė ir kuris nors iš išvardytų toliau dalykų Jums tinka, yra didesnė tikimybė, kad Jums venose susidarys kraujo krešulys. Praneškite gydytojui, jeigu Jums yra kuri nors iš šių situacijų:

- ilgą laiką negalite vaikščioti dėl didelės operacijos, traumos ar ligos (taip pat žr. 3 skyrių „Jei Jums reikia operacijos“);
- turite didelį antsvorį ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ );
- esama kokių nors kraujo krešėjimo sutrikimų, kuriuos reikia ilgai gydyti vaistais, vartojamais kraujo krešulių susidarymui išvengti;
- jeigu kuriam nors iš Jūsų artimų giminių kada nors buvo kraujo krešulys kojoje, plaučiuose ar kitame organe;
- sergate sisteminė raudonąja vilklige (SRV);
- sergate vėžiu.

Kraujo krešulio požymių ieškokite skyriuje „Nutraukite FYLREVY vartojimą ir nedelsdama kreipkitės į gydytoją“.

#### *Palyginkite*

Iš 1 000-io 50-mečių moterų, nevartojančių PHT, vidutiniškai 4-7 gali susidaryti kraujo krešulių venose per penkerius metus.

Iš 1 000-io 50-mečių moterų, vartojančių estrogenų-progestagenų PHT, vidutiniškai po penkerių metų bus diagnozuota 9-12 kraujo krešulių atvejų (t. y. 5 papildomi atvejai).

Iš 1 000-io 50-mečių moterų, kurioms buvo pašalinta gimda, vartojančių vien estrogenų PHT, vidutiniškai po penkerių metų bus diagnozuoti 5-8 krešulių atvejai (t. y. papildomas atvejis).

#### **Širdies liga (širdies priepuolis)**

Nėra duomenų, įrodančių, jog PHT vartojimas padeda išvengti širdies priepuolio.

Estrogenų-progestagenų PHT vartojančioms vyresnėms negu 60 metų amžiaus moterims šiek tiek padidėja rizika išsivystyti širdies ligai, lyginant su PHT nevartojančiomis moterimis.

Moterims, kurioms pašalinta gimda ir kurios vartoja tik estrogenų PHT, širdies ligų išsivystymo rizika nepadidėja.

#### **Insultas**

Vartojant PHT insulto rizika yra maždaug 1,5 karto didesnė negu nevartojant. Papildomų insulto atvejų dėl PHT skaičius didėja su amžiumi.

#### *Palyginkite*

Iš 1 000-io 50-mečių moterų, nevartojančių PHT, vidutiniškai 8 gali ištikti insultas per penkerius metus.

Iš 1 000-io 50-mečių moterų, vartojančių PHT, bus diagnozuota vidutiniškai 11 insulto atvejų (t. y. 3 papildomi atvejai) per penkerius metus.

#### **Kitos sąlygos**

- PHT neapsaugo nuo atminties praradimo. Yra tam tikrų įrodymų, kad moterims, kurios pradeda vartoti PHT po 65 metų, yra didesnė atminties praradimo rizika. Pasitarkite su gydytoju.

#### **Vaikams ir paaugliams**

FYLREVY draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams.

#### **Kiti vaistai ir FYLREVY**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, vaistažolių ar kitus natūralius vaistus arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali sutrikdyti kai kurių PHT poveikį. FYLREVY sąveika su kitais vaistais yra maža.

PHT gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui:

- vaistai nuo hepatito C viruso (HCV) (pvz., ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras ir dasabuviras su ribavirinu arba be jo; glekapreviras / pibrentasviras arba sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras gali sukelti kepenų funkcijos kraujo tyrimų rezultatų padidėjimą (alanino aminotransferazės [ALT] kepenų fermento padidėjimą) moterims, vartojančioms sudėtinių hormoninių kontraceptikų (SHK), kurių sudėtyje yra etinilestradiolio. FYLREVY sudėtyje yra estetrolio, o ne etinilestradiolio. Nežinoma, ar gali padidėti ALT kepenų fermento kiekis vartojant FYLREVY kartu su šiuo HCV deriniu.

#### **Laboratoriniai tyrimai**

Jeigu Jums reikia atlikti kraujo tyrimą, pasakykite gydytojui arba laboratorijos darbuotojams, kad vartojate FYLREVY, nes šis vaistas gali turėti įtakos kai kurių tyrimų rezultatams.

### **FYLREVV vartojimas su maistu ir gėrimais**

FYLREVV galima vartoti valgio metu arba nevalgius, jei reikia, užgeriant nedideliu kiekiu vandens.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

FYLREVV skirtas tik moterims po menopauzės. Jei pastojate, nutraukite FYLREVV vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

FYLREVV gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **FYLREVV sudėtyje yra laktozės ir natrio**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti FYLREVV**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jūsų simptomams gydyti gydytojas stengsis skirti mažiausią dozę tiek trumpai, kiek reikia.

Moterims be gimdos reikia vartoti FYLREVV 18,9 mg.

Jeigu manote, kad ši dozė yra per stipri arba nepakankama, pasitarkite su gydytoju.

Gerkite po vieną tabletę kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu, jei reikia, užgerdama trupučiu vandens.

Rekomenduojama vartoti nuolat.

Moterims, kurių gimda nepašalinta, vartojant FYLREVV gali pasireikšti nereguliarus kraujavimas iš makšties arba tepių išskyrų atsiradimas (minimalus kraujo netekimas, reikalaujantis ne daugiau kaip vieno tampono), daugiausia per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Esant nuolatiniam ar dideliame kraujavimui iš makšties, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu gimda nepašalinta, FYLREVV reikia nuolat vartoti kartu su progestogenu, kaip nurodė gydytojas.

### **Pavartojus per didelę FYLREVV dozę**

Negauta pranešimų apie sunkius žalingus per didelio FYLREVV tablečių vartojimo padarinius.

Išgėrus kelias FYLREVV tabletes vienu metu, gali atsirasti pykinimas, pilvo skausmas, spenelių skausmas, vėmimas ar kraujavimas iš makšties.

Jeigu išgėrėte per daug FYLREVV tablečių arba pastebėjote, kad jų išgėrė vaikas, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Pamiršus pavartoti FYLREVV**

Pamiršus išgerti tabletę įprastu laiku, ją reikia išgerti kuo greičiau. Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, nevartokite pamirštos tabletės, o kitą tabletę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Praleistos tabletės gali padidinti kraujavimo ar tepių išskyrų atsiradimo tikimybę moterims, kurioms nepašalinta gimda.

### **Nustojus vartoti FYLREVV**

FYLREVV vartojimą galite nutraukti bet kuriuo metu. Prieš nutraukdami vartoti FYLREVV, pasitarkite su gydytoju.

### **Jeigu Jums turi būti atlikta chirurginė operacija**

Jeigu Jums planuojama atlikti chirurginę operaciją, pasakykite chirurgui, kad vartojate FYLREVVY. Jums gali tekti nutraukti FYLREVVY vartojimą iki operacijos likus maždaug 4–6 savaitėms, kad sumažėtų kraujo krešulio susidarymo rizika (žr. 2 skyriuje „Kraujo krešuliai venose [trombozė]“). Paklauskite gydytojo, kada vėl galite pradėti vartoti FYLREVVY.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Moterys, vartojančios PHT, šiomis ligomis serga dažniau negu moterys, nevartojančios PHT:

- krūties vėžiu;
- gimdos gleivinės išvešėjimu arba gimdos gleivinės vėžiu (endometriumo hiperplazija arba vėžiu),
- kiaušidžių vėžiu;
- kraujo krešuliais kojų arba plaučių venose (venų tromboembolija),
- širdies ligomis;
- insultu;
- tikėtiniu atminties praradimu, jei PHT pradėta vyresniame kaip 65 metų amžiuje.

Patirties vartojant PHT, kurios sudėtyje yra esterolio, nėra.

Daugiau informacijos apie šiuos šalutinius poveikius žr. 2 skyriuje.

Vartojant FYLREVVY buvo pranešta apie šiuos šalutinio poveikio reiškinius:

### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- kraujavimas iš makšties;
- gimdos gleivinės išvešėjimas (endometriumo sustorėjimas);

### **Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- makšties grybelinė infekcija (kandidozė);
- nepiktybinis gimdos navikas (gimdos lejomoma);
- galvos svaigimas;
- apatinės pilvo dalies skausmas,
- pilvo skausmas;
- pilvo pūtimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vidurių užkietėjimas;
- rankų arba kojų skausmas (galūnių skausmas);
- nenormalus gimdos gleivinės išvešėjimas (endometriumo proliferacijos sutrikimas);
- krūtų skausmas;
- krūtų jautrumas;
- spenelių skausmas;
- gimdos susitraukimai;
- makšties išskyros;
- vulvos arba makšties niežulys (vulvovaginalinis niežulys).
- didelis nuovargis (astenija);
- svorio padidėjimas.

### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):**

- kenksmingi kraujo krešuliai venose, pavyzdžiui,
  - kojoje ar pėdoje (giliųjų venų trombozė),

- plaučiuose (t. y. plaučių embolija);
- niežtintis odos bėrimas (dilgėlinė);
- per didelis gimdos gleivinės išvesėjimas (endometriumo hiperplazija);
- polipai (mažos ataugos) gimdoje;
- gimdos gleivinės (endometriumo), ląstelių augimas gimdos raumeniniame sluoksnyje (adenomiozė);
- gumbas krūtyse;
- patinusios krūtys;
- skysčio maišelis kiaušidėse (kiaušidžių cista);
- rankų ar kojų patinimas (periferinis patinimas).

Buvo pranešta apie šiuos šalutinius poveikius, vartojant kitos sudėties PHT:

- tulžies pūslės liga;
- įvairūs odos sutrikimai:
  - odos, ypač veido ar kaklo, spalvos pasikeitimas, žinomas kaip „nėštumo dėmės“ (chloazma);
  - skausmingi rausvi odos mazgeliai (mazginė eritema);
  - bėrimas su skritulio formos paraudimu ar opomis (daugiaformė eritema).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti FYLREVV**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **FYLREVV sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra estetrolis.

*FYLREVV 14,2 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14,2 mg estetrolio (estrolio monohidrato pavidalu).

*FYLREVV 18,9 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 18,9 mg estetrolio (estrolio monohidrato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos:  
Tabletės šerdis: laktozė monohidratas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska (žr. 2 skyrių „FYLREVV sudėtyje yra laktozės ir natrio“), kukurūzų krakmolas, povidonas K30, magnio stearatas (E572).

Tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), talkas (E553b), hidrintas vilnamedžių aliejus, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

### **FYLREVV išvaizda ir kiekis pakuotėje**

#### *FYLREVV 14,2 mg plėvele dengtos tabletės*

Plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, 6 mm skersmens, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje pusėje yra lašo formos įspaudas.

#### *FYLREVV 18,9 mg plėvele dengtos tabletės*

Plėvele dengtos tabletės yra geltonos, 6 mm skersmens, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje pusėje yra lašo formos įspaudas.

FYLREVV tiekiamas permatomose PVC/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 28 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į kartoninę dėžutę su laikymo dėklu.

Pakuotės dydžiai: 28, 84 arba 168 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Vokietija

### **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu>.