

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FYLREVVY 14,2 mg apvalkotās tabletes

FYLREVVY 18,9 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

FYLREVVY 14,2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 14,2 mg estetrola (*estetrolum*) (estetrola monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 42,9 mg laktozes monohidrāta.

FYLREVVY 18,9 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 18,9 mg estetrola (*estetrolum*) (estetrola monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 37,9 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

FYLREVVY 14,2 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete ir oranža, 6 mm diametrā, apaļa, abpusēji izliekta ar pilienveida iespaidumu vienā pusē.

FYLREVVY 18,9 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete ir dzeltena, 6 mm diametrā, apaļa, abpusēji izliekta ar pilienveida iespaidumu vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hormonu aizstājterapija (HAT) estrogēnu deficīta simptomu ārstēšanai sievietēm pēcmenopauzes periodā pēc histerektomijas.

Hormonu aizstājterapija (HAT) estrogēnu deficīta simptomu ārstēšanai sievietēm pēcmenopauzes periodā bez histerektomijas un vismaz 12 mēnešus kopš pēdējām menstruācijām.

4.2 Devas un lietošanas veids

FYLREVVY ir tikai estrogēnu saturošas zāles.

Devas

Viena tablete jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā ēšanas laikā vai neatkarīgi no tā, ja nepieciešams, uzdzerot nelielu ūdens daudzumu.
Ieteicama nepārtraukta lietošana.

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laiku (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Sievietes ar saglabātu dzemdi

Ārstēšana jāsāk ar FYLREVVY 14,2 mg. Ja simptomu mazināšanās ir nepietiekama, devu var palielināt līdz FYLREVVY 18,9 mg.

Nepārtraukti jāpievieno progestogēns, kas apstiprināts kā papildinājums estrogēnu terapijai.

Sievietes pēc histerektomijas

Deva ir FYLREVVY 18,9 mg.

Ja vien nav iepriekšējas endometriozes diagnozes, nav ieteicams pievienot progestogēnu sievietēm pēc histerektomijas.

Ārstēšanas uzsākšana vai maiņa

Sievietēm, kuras nelieto HAT, vai sievietēm, kuras pāriet no tikai estrogēnu saturošām HAT zālēm vai no ilgstošas kombinētas HAT terapijas, ārstēšanu var sākt jebkurā sev ērtā dienā. Sievietēm, kas pāriet no cikliskas vai secīgas HAT shēmas, ārstēšana jāsāk nākamajā dienā pēc iepriekšējās shēmas pabeigšanas.

Izlaisto tablešu pārvaldība

Ja tablete ir aizmirsta, tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, ārstēšana jāturpina ar nākamo tableti, nelietojot aizmirsto tableti.

Izlaistas tabletes var palielināt asiņošanas vai smērēšanās iespējamību sievietēm ar dzemdi.

Aknu darbības traucējumi

Estetrols ir kontrindicēts sievietēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kamēr aknu darbības rādītāji nav normalizējušies (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Estetrolu nav ieteicams lietot sievietēm ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskajā populācijā estetrols nav piemērots HAT indikācijai estrogēna deficīta simptomu ārstēšanai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Gados vecāki cilvēki

Estetrola drošums un efektivitāte sievietēm, kas uzsāk ārstēšanu, kas vecākas par 65 gadiem, nav pētīta.

Šai pacientu grupai nevar sniegt ieteikumus par devu.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. apakšpunktā minētajām palīgvielām;
- Diagnosticēts, iepriekš diagnosticēts vai aizdomas par krūts vēzi
- Diagnosticēti, iepriekš diagnosticēti vai aizdomas par estrogēnu atkarīgiem ļaundabīgiem audzējiem (piemēram, endometrija vēzi);
- Nediagnosticēta dzimumorgānu asiņošana;
- Neārstēta endometrija hiperplāzija;
- Iepriekšēja vai esoša venozā tromboze (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija);
- Zināmi trombofili traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts, skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Aktīva vai nesena arteriāla tromboze (piemēram, stenokardija, miokarda infarkts);
- Smaga aknu slimība vai tā anamnēzē, kamēr aknu darbības rādītāji nav normalizējušies;
- Porfīrija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pivotālā 3. fāzes pētījumā sievietēm bez histerektomijas, kurām pagājuši vismaz 12 mēneši kopš pēdējām menstruācijām un kuras tika ārstētas ar 18,9 mg estetrola nepārtraukti kombinācijā ar 100 mg progesterona (P4), maksts asiņošanas procentuālā daļa bija 66,8%, bet traucēta proliferatīva endometrija procentuālā daļa — 5,4% (skatīt arī 4.8. apakšpunktu). Var lietot lielākas P4 devas vai citu progesteronu, kas apstiprināts estrogēnu terapijai, tomēr dati par drošumu un panesamību kombinācijā ar estetrolu nav pieejami.

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai estetrolu drīkst uzsākt tikai tad, ja simptomi nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē riski un ieguvumi, un HAT jāturpina tikai tik ilgi, kamēr ieguvums pārsniedz risku.

Pierādījumi par HAT risku priekšlaicīgas menopauzes ārstēšanā ir ierobežoti. Tomēr, ņemot vērā zemo absolūtā riska līmeni jaunākām sievietēm, ieguvumu un risku samērs šīm sievietēm var būt labvēlīgāks nekā vecākām sievietēm.

Medicīniskā pārbaude/pēcpārbaude

Pirms HAT uzsākšanas vai atsākšanas jāiegūst pilnīga personīgā un ģimenes medicīniskā anamnēze. Fizikālā (tostarp iegurņa un krūšu) izmeklēšana jāveic, ņemot vērā šo informāciju, kā arī kontrindikācijas un brīdinājumus par lietošanu. Ārstēšanas laikā ieteicamas periodiskas pārbaudes, kuru biežums un raksturs ir pielāgots katrai sievietei. Sievietes jāinformē, par kādām izmaiņām krūtīs jāziņo ārstam vai medmāsai (skatīt tālāk "Krūts vēzis"). Izmeklējumi, tostarp piemēroti attēlveidošanas rīki, piemēram, mamogrāfija, jāveic saskaņā ar pašlaik pieņemto skrīninga praksi, kas pielāgota individuālajām klīniskajām vajadzībām.

Stāvokļi, kuriem nepieciešama uzraudzība

Ja kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem pastāv, ir bijis agrāk un/vai ir saasinājies grūtniecības vai iepriekšējās hormonu terapijas laikā, pacients rūpīgi jāuzrauga. Jāņem vērā, ka šie stāvokļi var atkārtoties vai pasliktināties ārstēšanas laikā ar estetrolu, jo īpaši:

- Leiomioma (dzemdes fibroids) vai endometrioze;
- Tromboembolisko traucējumu riska faktori (skatīt zemāk);
- Estrogēnu atkarīgu audzēju riska faktori, piemēram, krūts vēža 1. pakāpes iedzimtība;
- Hipertensija;
- Aknu darbības traucējumi (piemēram, aknu adenoma);
- Cukura diabēts ar vai bez asinsvadu iesaistīšanās;

- Žultsakmeņi;
- Migrēna vai (smagas) galvassāpes;
- Sistēmiska sarkanā vilkēde;
- Endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt zemāk);
- Epilepsija;
- Astma;
- Otoskleroze.

Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc, ja tiek atklāta kontrindikācija un šādās situācijās:

- Dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās;
- Ievērojams asinsspiediena pieaugums;
- Jauns migrēnas tipa galvassāpju sākums;
- Grūtniecība.

Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Sievietēm ar neskartu dzemdi endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks palielinās, ja estrogēnus ilgstoši lieto atsevišķi. Ziņotais endometrija vēža riska pieaugums tikai estrogēnu lietotāju vidū svārstās no 2 līdz 12 reizēm lielāks nekā tām, kas nelieto, atkarībā no ārstēšanas ilguma un estrogēna devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas risks var saglabāties paaugstināts vismaz 10 gadus.

Progestogēna pievienošana nepārtrauktai kombinētai estrogēnu un progestagēnu terapijai sievietēm, kurām nav veikta histerektomija, novērš pārmērīgu risku, kas saistīts ar tikai estrogēnu HAT.

Pirmajos ārstēšanas mēnešos var rasties asiņošana un smērēšanās. Ja pēc kāda laika terapijas parādās asiņošana vai smērēšanās vai turpinās pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jāizmeklē iemesls, kas var ietvert endometrija biopsiju, lai izslēgtu endometrija ļaundabīgo audzēju.

Nepārtraukta estrogēna stimulācija var izraisīt pirmsvēža vai ļaundabīgu transformāciju endometriozes atlikušajos perēkļos. Tādēļ sievietēm, kurām endometriozei dēļ veikta histerektomija, ja ir zināms, ka viņām ir atlikusī endometrioze, estrogēnu aizstājterapijai jāapsver progestagēnu pievienošana.

Krūts vēzis

Vispārējie pierādījumi liecina par paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu-progestagēnu vai tikai estrogēnu HAT, un tas ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

Tikai estrogēnu terapija

Sieviešu veselības iniciatīvas (WHI) pētījumā netika konstatēts krūts vēža riska pieaugums sievietēm, kurām tika veikta histerektomija, lietojot tikai estrogēnu HAT. Novērošanas pētījumos lielākoties ziņots par nelielu krūts vēža diagnosticēšanas riska palielināšanos, kas ir ievērojami zemāka nekā estrogēna un progestagēna kombināciju lietotājiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lielas metaanalīzes rezultāti parādīja, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas palielinātais risks ar laiku samazināsies un laiks, kas nepieciešams, lai atgrieztos sākotnējā stāvoklī, ir atkarīgs no iepriekšējās HAT lietošanas ilguma. Ja HAT tiek lietota ilgāk par 5 gadiem, risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk.

HAT, īpaši estrogēnu un progestagēnu kombinētā terapija, palielina mamogrāfisko attēlu blīvumu, kas var negatīvi ietekmēt krūts vēža radioloģisko atklāšanu.

Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir daudz retāks nekā krūts vēzis.

Epidemioloģiskie pierādījumi no lielas metaanalīzes liecina par nedaudz paaugstinātu risku sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu vai kombinētu estrogēnu un progesteragēnu HAT, kas izpaužas 5 gadu laikā pēc lietošanas un laika gaitā samazinās pēc lietošanas pārtraukšanas.

Daži citi pētījumi, tostarp WHI pētījums, liecina, ka kombinētās HAT lietošana var būt saistīta ar līdzīgu vai nedaudz mazāku risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Venozā trombembolija

HAT ir saistīta ar 1,3-3 reizes lielāku venozās trombembolijas (VTE) attīstības risku, t.i., dziļo vēnu trombozi vai plaušu emboliju. Šāda notikuma rašanās iespējamība ir lielāka pirmajā HAT lietošanas gadā nekā vēlāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar zināmiem trombofiliem stāvokļiem ir paaugstināts VTE risks un HAT var palielināt šo risku. Tādēļ šiem pacientiem HAT ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vispārārtīti VTE riska faktori ir estrogēnu lietošana, vecāks vecums, liela ķirurģiska operācija, ilgstoša imobilizācija, aptaukošanās (ķermeņa masas indekss (KMI) ≥ 30 kg/m²), grūtniecība/pēcdzemdību periods, sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV) un vēzis. Nav vienprātības par varikozo vēnu iespējamo lomu VTE.

Tāpat kā visiem pēcoperācijas pacientiem, jāapsver profilaktiski pasākumi, lai novērstu VTE pēc operācijas. Ja pēc plānveida operācijas paredzēta ilgstoša imobilizācija, ieteicams īslaicīgi pārtraukt HAT lietošanu 4 līdz 6 nedēļas iepriekš. Ārstēšanu nedrīkst atsākt, kamēr sieviete nav pilnībā mobila.

Sievietēm, kurām nav VTE anamnēzē, bet kurām ir pirmās pakāpes radinieks ar trombozi jaunībā, skrīningu var piedāvāt pēc rūpīgas konsultācijas par tās ierobežojumiem (skrīningā tiek identificēta tikai daļa trombofilo defektu). Ja tiek konstatēts trombofils defekts, kas ģimenes locekļiem ir saistīts ar trombozi, vai ja defekts ir "smags" (piemēram, antitrombīna, S proteīna vai C proteīna deficīts vai defektu kombinācija), HAT ir kontraindicēta.

Sievietēm, kuras jau saņem hronisku antikoagulantu terapiju, rūpīgi jāapsver HAT lietošanas ieguvumu un riska attiecība.

Ja VTE attīstās pēc HAT uzsākšanas, zāļu lietošana jāpārtrauc. Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja viņiem rodas iespējams trombembolisks simptoms (piemēram, sāpīgs kājas pietūkums, pēkšņas sāpes krūtīs, aizdusa).

Koronāro artēriju slimība (KAS)

Randomizētos kontrolētos pētījumos nav pierādījumu par aizsardzību pret miokarda infarktu sievietēm ar vai bez esošas KAS, kuras saņēma kombinētu estrogēnu un progesteragēnu vai tikai estrogēnu HAT.

Tikai estrogēns

Randomizēti kontrolēti dati neatklāja paaugstinātu KAS risku sievietēm, kurām tika veikta histerektomija, lietojot tikai estrogēnu terapiju.

Išēmisks insults

Kombinēta estrogēna - progesteragēna un tikai estrogēna terapija ir saistīta ar līdz pat 1,5 reizēm palielinātu išēmiskā insulta risku. Relatīvais risks nemainās līdz ar vecumu vai laiku kopš menopauzes. Tomēr, tā kā sākotnējais insulta risks ir ļoti atkarīgs no vecuma, kopējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, palielināsies līdz ar vecumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi stāvokļi

Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi, tādēļ rūpīgi jānovēro pacienti ar sirds vai nieru darbības traucējumiem.

Sievietes ar jau esošu hipertrigliceridēmiju rūpīgi jānovēro estrogēnu aizstājterapijas vai hormonu aizstājterapijas laikā, jo retos gadījumos estrogēnu terapijas laikā ir ziņots par lielu triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos plazmā, kas izraisa pankreatītu.

Eksogēni estrogēni var izraisīt vai saasināt iedzimtas un iegūtas angioedēmas simptomus.

Estrogēni palielina vairogdziedzeri saistošā globulīna (TBG) līmeni, kā rezultātā palielinās cirkulējošā kopējā vairogdziedzera hormona līmenis, ko mēra pēc olbaltumvielām saistītā joda (PBI), tiroksīna (T4) līmeņa (kolonnā vai radioimūntestā) vai trijodtironīna (T3) līmeņa (radioimūntestā). T3 sveķu uzņemšana ir samazināta, atspoguļojot paaugstinātu TBG. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācija nemainās. Citu saistošo olbaltumvielu līmenis serumā var būt paaugstināts, t.i., kortikoīdu saistošais globulīns (CBG), dzimumhormonu saistošais globulīns (SHBG), kas izraisa attiecīgi cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumsteroīdu daudzuma palielināšanos. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija nemainās. Var būt paaugstināts citu plazmas olbaltumvielu līmenis (angiotensinogēna/renīna substrāts, alfa-I-antitripsīns, ceruloplazmīns).

HAT lietošana neuzlabo kognitīvo funkciju. Ir daži pierādījumi par paaugstinātu iespējamās demences risku sievietēm, kuras pēc 65 gadu vecuma sāk lietot nepārtrauktu kombinētu vai tikai estrogēnu saturošu HAT.

Alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās

Klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kuri ārstēti no C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas, lietojot kombinēto shēmu ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar un bez ribavīrīna, ALAT līmeņa paaugstināšanos, kas vairāk nekā 5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), ievērojami biežāk novēroja sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, kombinētos hormonālos kontracepcijas līdzekļus (KHKL). Turklāt arī pacientiem, kuri tika ārstēti ar glekaprevīru/pibrentasvīru vai sofobuvīru/velpatasvīru/voxilaprevīru, sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, KHKL, novēroja ALAT līmeņa paaugstināšanos. Sievietēm, kas lietoja estrogēnus saturošas zāles, kas nav etinilestradiols, piemēram, estradiolu, un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar ribavīrīnu vai bez tā, ALAT līmeņa paaugstināšanās biežums bija līdzīgs kā tām, kuras nesaņēma estrogēnus. Tomēr, ņemot vērā ierobežoto sieviešu skaitu, kas lieto šos citus estrogēnus, jāievēro piesardzība, lietojot vienlaicīgi ar šādām kombinētām zāļu shēmām: ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar vai bez ribavīrīna, glekaprevīra/pibrentasvīra vai sofobuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra. Skatīt 4.5. apakšpunktu.

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz estetrolu

Estetrolu pārsvarā glikuronizē UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) 2B7 enzīms. Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar estetrolu un spēcīgu UGT inhibitoru valproiskābi.

Citohroma P450 (CYP450) enzīmiem nav būtiskas nozīmes estetrola metabolismā. Tādēļ estetrola mijiedarbība ar vielām, par kurām zināms, ka tās inducē vai inhibē CYP450 enzīmus, ir maz ticama.

Estetrola ietekme uz citām zālēm

Pamatojoties uz *in vitro* inhibīcijas pētījumiem, estetrola mijiedarbība ar citu aktīvo vielu metabolismu ir maz ticama.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Klīniskajos pētījumos ar HCV kombinēto zāļu shēmu ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar vai bez ribavīna ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas vairāk nekā 5 reizes pārsniedz NAR, bija ievērojami biežāka sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, KHKL. Turklāt, lietojot arī glekaprevīru/pibrentasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, KHKL, novēroja ALAT līmeņa paaugstināšanos.

Sievietēm, kas lietoja zāles, kas satur estrogēnus, kas nav etinilestradiols, piemēram, estradiolu, un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru kopā ar vai bez ribavīna, ALAT līmeņa paaugstināšanās ātrums bija līdzīgs kā tām, kuras nesaņēma estrogēnus. Tomēr, ņemot vērā ierobežoto sieviešu skaitu, kas lieto šos citus estrogēnus, jāievēro piesardzība, lietojot vienlaicīgi ar šādām kombinētām zāļu shēmām: ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar vai bez ribavīna, glekaprevīra/pibrentasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

FYLREVV nav indicēts grūtniecības laikā. Ja ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, ārstēšanu nekavējoties jāpārtrauc.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz pieredzi ar dzīvniekiem, nevar izslēgt kaitīgo ietekmi, ko izraisa aktīvās vielas hormonālā iedarbība.

Lielākā daļa epidemioloģisko pētījumu, kas attiecas uz netīšu estrogēnu iedarbību uz augli, līdz šim neliecina par teratogēnu vai fetotoksisku iedarbību.

Barošana ar krūti

FYLREVV nav indicēts laktācijas laikā.

Auglība

FYLREVV nav indicēts sievietēm reproduktīvā vecumā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

FYLREVV neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots sievietēm pēc menopauzes bez histerektomijas un vismaz 12 mēnešus kopš pēdējām menstruācijām, lietojot estetrolu kopā ar progesteronu, bija endometrija sabiezēšana (> 4 mm, 71,3%), maksts asiņošana (66,8%) un proliferatīvā endometrija (DPE) traucējumi (5,4%). Citas biežākās nevēlamās blakusparādības, par

kurām ziņots sievietēm ar dzemdi vai bez tās, bija krūšu jutīgums (8,7%) un sāpes krūtīs (5,6%).
Izņemot ar dzemdi saistītās blakusparādības, nebija citu atšķirību drošuma profilā sievietēm ar dzemdi vai bez tās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Estetrola drošums tika novērtēts vienā 2. fāzes un divos 3. fāzes klīniskajos pētījumos (1. pētījums un 2. pētījums), kuros piedalījās 2606 sievietes pēcmenopauzes periodā (1290 tika ārstētas ar 14,2 mg vai 18,9 mg estetrolu atsevišķi, 463 tika ārstētas ar placebo un 853 ar vismaz 12 mēnešiem kopš pēdējām menstruācijām tika ārstētas ar 18,9 mg estetrolu nepārtraukti kombinācijā ar P4 100 mg).

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā un klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasifikācijas. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Tabula 1: Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		Vulvovaginālā kandidoze	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Dzemes leiomioma	
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozā trombembolija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā lejasdaļā, Sāpes vēderā, Vēdera uzpūšanās, Slikta dūša, Aizcietējums	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes ekstremitātēs	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Maksts asiņošana ^b , Endometrija sabiezēšana	Traucēts proliferatīvais endometrijs, Sāpes krūtīs, Krūšu jutīgums, Sāpes krūtsgalā, Dzemes spazmas, Maksts izdalījumi Vulvovagināla nieze	Endometrija hiperplāzija, Endometrija polips, Adenomioze, Krūšu masa ^d , Krūšu pietūkums ^e , Olnīcu cista,
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija	Perifērais pietūkums
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

^a Ietver sāpes iegurnī

^b Ietver dzemes asiņošanu un starpmenstruālo asiņošanu

^c Ietver dzemes kakla polipu un dzemes polipu

^d Ietver Phylloides audzēju, krūts cistu, anomālijas krūšu skenēšanā

^e Ietver krūšu palielināšanos, krūšu aizsprostošanos

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Krūts vēža risks

- Sievietēm, kuras ilgāk par 5 gadiem lieto kombinēto estrogēnu un progesteronu terapiju, krūts vēža diagnosticēšanas risks ir līdz pat 2 reizēm palielināts.
- Paaugstināts risks tikai estrogēnu terapijas lietotājiem ir mazāks nekā estrogēnu un progesteronu kombināciju lietotājiem.
- Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Tiek sniegti absolūtā riska novērtējumi, kas balstīti uz lielākā randomizētā placebo kontrolētā pētījuma (WHI pētījuma) rezultātiem un lielāko prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīzi.

Lielākā prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīze

Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 5 gadu lietošanas sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vecums HAT sākumā (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm, kas nekad nav lietojuši HAT 5 gadu periodā (50-54 gadi)*	Riska attiecība	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 5 gadiem
Tikai estrogēnu saturoša HAT			
50	13.3	1.2	2.7
Kombinēta estrogēna un progesterona terapija			
50	13.3	1.6	8.0

*Ņemts no sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI = 27 (kg/m²)

Piezīme: Tā kā krūts vēža sastopamība dažādās ES valstīs atšķiras, proporcionāli mainīsies arī papildu krūts vēža gadījumu skaits.

Aprēķinātais papildu krūts vēža risks pēc 10 gadu lietošanas sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vecums HAT sākumā (gadi)	Sastopamība uz 1000 nekad nelietojušām HAT sievietēm 10 gadu periodā (50-59 gadi)*	Riska attiecība	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 10 gadiem
Tikai estrogēnu saturoša HAT			
50	26.6	1.3	7.1
Kombinēta estrogēna un progesterona terapija			
50	26.6	1.8	20.8

*Ņemts no sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI = 27 (kg/m²)

Piezīme: Tā kā krūts vēža sastopamība dažādās ES valstīs atšķiras, proporcionāli mainīsies arī papildu krūts vēža gadījumu skaits.

ASV WHI pētījumi - papildu krūts vēža risks pēc 5 gadu lietošanas

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā virs 5 gadiem	Riska attiecība & 95% TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā (95% TI)
CEE tikai estrogēns			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogēns un progesterons‡			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

* WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kas neuzrādīja krūts vēža riska palielināšanos

‡ Ja analīze tika veikta tikai sievietēm, kuras pirms pētījuma nebija lietojušas HAT, pirmajos 5 ārstēšanas gados nebija redzams paaugstināts risks: pēc 5 gadiem risks bija lielāks nekā nelietotājām.

Endometrija vēža risks

- Pēcmenopauzes sievietes ar dzemdi

Endometrija vēža risks ir aptuveni 5 no katrām 1000 sievietēm ar dzemdi, kas nelieto HAT.

Sievietēm ar dzemdi nav ieteicams lietot tikai estrogēnu saturošu HAT, jo tas palielina endometrija vēža risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atkarībā no tikai estrogēnu lietošanas ilguma un estrogēnu devas endometrija vēža riska pieaugums epidemioloģijas pētījumos svārstījās no 5 līdz 55 papildu gadījumiem, kas diagnosticēti katrām 1000 sievietēm vecumā no 50 līdz 65 gadiem.

Progesterona pievienošana tikai estrogēnu terapijai vismaz 12 dienas ciklā var novērst šo paaugstināto risku. Pētījumā "Miljons sievietes" piecu gadu kombinēta (secīga vai nepārtraukta) HAT lietošana nepalielināja endometrija vēža risku (RR 1,0 (0,8—1,2)).

Olnīcu vēzis

Tikai estrogēnu vai kombinētas estrogēnu un progesterona HAT lietošana ir saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža diagnosticēšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metaanalīze no 52 epidemioloģiskajiem pētījumiem ziņoja par paaugstinātu olnīcu vēža risku sievietēm, kuras pašlaik lieto HAT, salīdzinot ar sievietēm, kuras nekad nav lietojušas HAT (RR 1,43, 95% TI 1,31-1,56). Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kas lieto HAT 5 gadus, tas rada aptuveni 1 papildu gadījumu uz 2000 lietotājiem. Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelieto HAT, aptuveni 2 sievietēm no 2000 tiks diagnosticēts olnīcu vēzis 5 gadu laikā.

Venozās trombozes risks

HAT ir saistīta ar 1,3–3 reizes palielinātu relatīvo risku saslimt ar venozo trombozi (VTE), t.i., dziļo vēnu trombozi vai plaušu emboliju. Šāda notikuma rašanās iespējamība ir lielāka pirmajā HAT lietošanas gadā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tiek prezentēti Sieviešu veselības iniciatīvas (WHI) pētījumu rezultāti:

WHI pētījumi - Papildu VTE risks 5 gadu lietošanas laikā

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā virs 5 gadiem	Riska attiecība & 95% TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām
Tikai iekšķīgi lietojams estrogēns*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Perorāla kombinēta estrogēna un progesterona terapija			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

*Pētījums sievietēm bez dzemdes

Koronāro artēriju slimības risks

- Koronāro artēriju slimības risks ir nedaudz paaugstināts kombinētās estrogēnu un progesterona HAT lietotājām, kas vecākas par 60 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Išēmiskā insulta risks

- Tikai estrogēnu un estrogēnu + progesterona terapijas lietošana ir saistīta ar līdz pat 1,5 reizēm palielinātu išēmiskā insulta relatīvo risku. HAT lietošanas laikā hemorāģiska insulta risks nepalielinās.
- Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma vai lietošanas ilguma, bet, tā kā sākotnējais risks ir ļoti atkarīgs no vecuma, kopējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, palielināsies līdz ar vecumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

WHI pētījumi kombinēti - Papildu išēmiskā insulta risks* 5 gadu lietošanas laikā

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā virs 5 gadiem	Riska attiecība & 95% TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

*Išēmisks un hemorāģisks insults netika nošķirts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Estrogēnu saturošu zāļu pārdozēšanas simptomi var būt slikta dūša, vemšana, krūšu jutīgums, reibonis, sāpes vēderā, miegainība/nogurums un atcelšanas asiņošana. Pamatojoties uz pētījumiem, kas veikti ar vienreizēju 94,4 mg devu un vairākām 37,8 mg estetrola devām, var rasties arī krūtsgala jutīgums un iegurņa sāpju simptomi.

Nav specifiska antidota, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, dabīgie un pussintētiskie estrogēni, ATĶ kods: G03CA10

Darbības mehānisms

Aktīvā viela sintētiskais estetrols ir ķīmiski un bioloģiski identisks endogēnajam estetrolam, ko grūtniecības laikā ražo cilvēka augļa aknas.

Estetrols aizstāj estrogēnu ražošanas zudumu sievietēm menopauzes periodā un mazina menopauzes simptomus, tostarp vazomotoro simptomātiku (VMS).

Informācija par klīniskajiem pētījumiem

14,2 mg un 18,9 mg estetrola klīniskā efektivitāte un drošums tika novērtēti divos 3. fāzes daudzcentru klīniskajos pētījumos (1. pētījums un 2. pētījums). Abos pētījumos bija divas daļas: 1. daļa (randomizēta, dubultmaskēta, placebo kontrolēta) galvenokārt koncentrējās uz efektivitāti un 2. daļa (atklāta, vienas grupas) uz drošumu.

Estrogēnu deficīta simptomu mazināšana

Estetrola efektivitāte VMS mazināšanai tika novērtēta sievietēm pēcmenopauzes periodā ar vidēji smagu vai smagu VMS 1. un 2. pētījuma 1. daļā. Kopumā tika randomizētas 628 patientes, kurām bija veikta histerektomija (no kurām 419 tika ārstētas ar 14,2 mg vai 18,9 mg estetrolu un 209 tika ārstētas ar placebo) un 591 paciente, kurai nebija veikta histerektomija (no kurām 392 tika ārstētas ar 14,2 mg vai 18,9 mg estetrolu un 199 tika ārstētas ar placebo).

Četri primārie efektivitātes mērķa kritēriji abos pētījumos bija vidēji smagas līdz smagas VMS nedēļas biežuma un vidējās smaguma pakāpes izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli pēc 4 nedēļām un 12 nedēļām.

Menopauzes simptomu mazināšanās tika panākta pirmajās ārstēšanas nedēļās un saglabājās visā ārstēšanas periodā.

Abos pivotālos klīniskajos pētījumos, tostarp sievietēm bez histerektomijas, kurām kopš pēdējām menstruācijām pagājuši vismaz 12 mēneši, un sievietēm pēc histerektomijas, vienreiz dienā iekšķīgi lietojot estetrolu 14,2 mg un estetrolu 18,9 mg, tika novērota statistiski nozīmīga vidēji smagas vai smagas VMS biežuma samazināšanās pēc 4 nedēļām, salīdzinot ar placebo. Statistiski nozīmīgs samazinājums saglabājās pēc 12 ārstēšanas nedēļām.

Vienreiz dienā lietojot 18,9 mg estetrola iekšķīgi lietojamās devas, pēc 4 nedēļām un 12 nedēļām novēroja statistiski nozīmīgu vidēji smagas vai smagas VMS smaguma pakāpes samazināšanos, salīdzinot ar placebo. Statistiski nozīmīga VMS smaguma pakāpes samazināšanās tika novērota arī, lietojot 14,2 mg estetrolu abos laika punktos 1. pētījumā, bet ne 2. pētījumā.

Vidēji smagas līdz smagas VMS nedēļas biežuma un vidējās smaguma pakāpes izmaiņu rezultāti no 1. pētījuma (post-hoc analīzes) 1. daļas un 2. pētījuma 1. daļas ir parādīti 2. tabulā 14,2 mg estetrolam un 3. tabulā 18,9 mg estetrolam.

2. tabula: 14,2 mg estetrola ietekme uz vidēji smagas līdz smagas VMS nedēļas biežumu un vidējo smaguma pakāpi 4. un 12. nedēļā – Sievietes bez histerektomijas un vismaz 12 mēnešus

kopš pēdējām menstruācijām un sievietes ar histerektomiju (1. pētījums, 1. daļa un 2. pētījums, 1. daļa)

Parametrs	1. pētījums, 1. daļa		2. pētījums, 1. daļa	
	Estetrols 14,2 mg	Placebo	Estetrols 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
VMS biežums				
Sākotnējais stāvoklis				
Vidējais (SD)	78.54 (37.832)	76.87 (35.327)	80.32 (51.991)	79.67 (41.013)
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 4. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-43.31 (2.984)	-32.17 (3.103)	-42.09 (2.736)	-32.38 (2.801)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-11.14 (4.299)	-	-9.71 (3.916)	-
95% TI	(-20.64, -1.65)	-	(-18.36, -1.05)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	0.0181	-	0.0249	-
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-59.33 (3.098)	-41.81 (3.238)	-58.34 (2.806)	-45.01 (2.916)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-17.52 (4.475)	-	-13.32 (4.047)	-
95% TI	(-27.41, -7.64)	-	(-22.26, -4.38)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	0,0002	-	0,0020	-
VMS smagums				
Sākotnējais stāvoklis				
Vidējais (SD)	2.43 (0.280)	2.38 (0.270)	2.46 (0.284)	2.47 (0.236)
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 4. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-0.65 (0.071)	-0.37 (0.073)	-0.42 (0.063)	-0.35 (0.065)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-0.29 (0.102)	-	-0.08 (0.091)	-
95% TI	(-0.51, -0.06)	-	(-0.28, 0.12)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	0.0096	-	0.5901	-
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-1.25 (0.074)	-0.71 (0.077)	-0.73 (0.066)	-0.69 (0.068)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-0.54 (0.107)	-	-0.04 (0.095)	-
95% TI	(-0.78, -0.30)	-	(-0.25, 0.17)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	<0,0001	-	0.8533	-

TI: ticamības intervāls; LS vidējais: mazāko kvadrātu vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas aprēķinātas pēc MMRM modeļa; MMRM: jaukts modelis atkārtotiem mērījumiem; SD: standartnovirze; SE: standarta kļūda

Tabula 2: 18,9 mg estetrola ietekme uz vidēji smagas līdz smagas VMS nedēļas biežumu un vidējo smaguma pakāpi 4. un 12. nedēļā – sievietes bez histerektomijas un vismaz 12 mēnešus kopš pēdējām menstruācijām un sievietes ar histerektomiju (1. pētījums, 1. daļa un 2. pētījums, 1. daļa)

Parametrs	1. pētījums, 1. daļa		2. pētījums, 1. daļa	
	Estetrols 18,9 mg	Placebo	Estetrols 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185

VMS biežums				
Sākotnējais stāvoklis				
Vidējais (SD)	82.32 (50.093)	76.87 (35.327)	79.69 (50.816)	79.67 (41.013)
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 4. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-48.45 (2.852)	-32.17 (3.103)	-42.83 (2.699)	-32.38 (2.801)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-16.28 (4.219)	-	-10.44 (3.889)	-
95% TI	(-25.60, -6.96)	-	(-19.04, -1.85)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	0.0002	-	0.0138	-
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-64.46 (2.984)	-41.81 (3.238)	-60.61 (2.789)	-45.01 (2.916)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-22.65 (4.408)	-	-15.59 (4.035)	-
95% TI	(-32.39, -12.92)	-	(-24.51, -6.67)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	<0,0001	-	0.0002	-
VMS smagums				
Sākotnējais stāvoklis				
Vidējais (SD)	2.40 (0.273)	2.38 (0.270)	2.47 (0.223)	2.47 (0.236)
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 4. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-0.69 (0.068)	-0.37 (0.073)	-0.61 (0.063)	-0.35 (0.065)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-0.33 (0.100)	-	-0.26 (0.090)	-
95% TI	(-0.55, -0.10)	-	(-0.46, -0.06)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	0.0022	-	0.0075	-
Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai				
LS vidējais (SE)	-1.36 (0.072)	-0.71 (0.077)	-1.12 (0.066)	-0.69 (0.068)
LS vidējā atšķirība pret placebo (SE)	-0.65 (0.106)	-	-0.43 (0.095)	-
95% TI	(-0.89, -0.42)	-	(-0.64, -0.22)	-
p-vērtība salīdzinājumā ar placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

TI: ticamības intervāls; LS vidējais: mazāko kvadrātu vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas aprēķinātas pēc MMRM modeļa; MMRM: jaukts modelis atkārtotiem mērījumiem; SD: standartnovirze; SE: standarta kļūda

Endometrija drošums

Ar 18,9 mg estetrolu endometrija drošums nepārtraukti kombinācijā ar P4 100 mg tika novērtēts 346 sievietēm bez histerektomijas pēcmenopauzes periodā 1 gada atklātā pētījumā (1. pētījuma 2. daļa), no kurām 325 sievietēm pēc 1 gada tika veikta novērtējama endometrija biopsija. Sieviešu apakšpopulācijā ar vismaz 12 mēnešiem kopš pēdējām menstruācijām endometrija drošums tika novērtēts 316 sievietēm, no kurām 298 tika veikta novērtējama endometrija biopsija pēc 1 gada.

Klīniskā pētījuma laikā, novērtējot endometrija biopsijas, kas veiktas pēc 12 mēnešiem vai agrīnā pētījuma pārtraukšanā, tika konstatēts 1 endometrija hiperplāzijas gadījums bez atipijas, neviens endometrija hiperplāzijas gadījums ar atipiju un endometrija vēzis (N=1/325, 0,3%; divpusējs 95% TI: 0,0 - 1,7%). Analizējot (post-hoc) to sieviešu apakšpopulāciju, kurām nav veikta histerektomija un kurām ir pagājuši vismaz 12 mēneši kopš pēdējām menstruācijām (n=298), punktu novērtējums bija 0,3% (divpusējs 95% TI: 0,0 - 1,9%).

Asiņošanas modeļi

1. pētījuma 2. daļā 853 sievietes, kurām nebija histerektomijas un kurām bija pagājuši vismaz 12 mēneši kopš pēdējām menstruācijām, saņēma 18,9 mg estetrolu ar P4 100 mg nepārtraukti līdz 53 nedēļām. Asiņošanas vai smērēšanās neesamība tika novērota 37,8% sieviešu 10-12 ārstēšanas mēnešu laikā. Asiņošana un/vai smērēšanās parādījās 77,2% sieviešu pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un 62,2% 10–12 ārstēšanas mēnešos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Estetrols ātri uzsūcas pēc lietošanas. Pēc estetrola lietošanas 14,2 mg un 18,9 mg devās tablešu formā vidējā maksimālā koncentrācija plazmā attiecīgi 17,9 ng/ml un 17,3-20,75 ng/ml tiek sasniegta 0,47-0,63 stundas pēc vienreizējas lietošanas. Estetrola iedarbības pakāpe ir līdzīga neatkarīgi no ēdiena uzņemšanas. Maksimālā novērotā estetrola koncentrācija plazmā (C_{max}) pēc ēšanas samazinās par aptuveni 50%. Estetrola maksimālā koncentrācija tukšā dūšā tiek sasniegta ātrāk nekā ēšanas apstākļos (maksimālās novērotās koncentrācijas plazmā mediānais laiks (T_{max}) 0,5 stundas tukšā dūšā, salīdzinot ar 1 stundu pēc ēšanas).

Pamatojoties uz masas līdzsvara pētījuma rezultātiem, estetrola biopieejamība tika novērtēta vismaz 69%.

Pēc vairākām 14,2 mg estetrola devām, lietojot vienu reizi dienā 14 dienas, vidējais $T_{max,ss}$ ir aptuveni 0,5 stundas. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 6 līdz 8 dienām. Līdzsvara stāvoklī C_{max} , vidējā koncentrācija un minimālā koncentrācija (zemākais līmenis) ir attiecīgi 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml un 1,42 ng/ml.

Pēc vairākām 18,9 mg estetrola devām, lietojot vienu reizi dienā 8 dienas, vidējais $T_{max,ss}$ ir aptuveni 0,5 stundas. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 6 līdz 8 dienām. Līdzsvara stāvoklī C_{max} , vidējā koncentrācija un minimālā koncentrācija (zemākais līmenis) ir attiecīgi 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml un 1,59 ng/ml.

Izkliede

Estetrola farmakokinētiku raksturo ātra izkļiedes fāze. Tas izplatās un, iespējams, reabsorbējas enterohepatiskā cikla ceļā pirmo 18 stundu laikā pēc perorālas lietošanas. Izkļiedes tilpums, kas noteikts pēc vienas 14,2 mg devas iekšķīgas lietošanas, bija augsts, norādot, ka estetrols ir plaši izplatīts audos.

Estetrols nesaistās ar SHBG. Estetrolam bija mērena saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (45,5 līdz 50,4%). Estetrols ir vienmērīgi sadalīts starp sarkanajām asinīm un plazmu.

In vitro pētījumi liecināja, ka estetrols ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) transportētāju substrāts. Tomēr maz ticams, ka vienlaicīga zāļu lietošana, kas ietekmē P-gp un BCRP aktivitāti, izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību ar estetrolu.

Biotransformācija

Pēc perorālas lietošanas estetrols tiek pakļauts plašam 2. fāzes metabolismam, veidojot glikuronīdu un sulfātu konjugātus. Diviem galvenajiem metabolītiem – estetrol-3-glikuronīdam un estetrol-16-glikuronīdam – ir niecīga estrogēnā aktivitāte. UGT2B7 ir dominējošā UGT izoforma, kas iesaistīta estetrola biotransformācijā tiešā glikuronīdā. Estetrols tiek sulfēts, galvenokārt ar specifisku estrogēnu sulfotransferāzi (SULT1E1).

Eliminācija

Tika novērots, ka estetrola terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 24 stundas gan pēc vienreizējas ievadīšanas, gan līdzsvara stāvoklī.

Pēc viena 15 mg [14C] estetrola šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas aptuveni 69% no kopējās atgūtās radioaktivitātes tika konstatēti urīnā un 21,9% izkārnījumos.

Linearitāte/nelinearitāte

Estetrola līmenis plazmā neuzrāda būtiskas novirzes no devas proporcionalitātes devu diapazonā no 4,7 mg līdz 94,4 mg (vienreizēja ievadīšana).

Līdzsvara stāvokļa apstākļi

Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 6 līdz 8 dienām. Pēc atkārtotas 14,2 mg vai 18,9 mg estetrola iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā maksimālā estetrola koncentrācija plazmā ir attiecīgi aptuveni 16,69 ng/ml un 19,60 ng/ml, un tā tiek sasniegta 0,18-2 stundas pēc devas ievadīšanas. Vidējā koncentrācija plazmā ir attiecīgi 3,08 ng / ml un 3,50 ng / ml. Uzkrāšanās ir ļoti ierobežota, dienas laukums zem līknes (AUC) stabilā stāvoklī ir par 60% lielāks nekā pēc vienas devas un nav novērota C_{max} palielināšanās.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Tika veikts pētījums ar vienreizēju 18,9 mg estetrola devu iekšķīgi sievietēm ar normālu aknu darbību, viegliem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh A klase), vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh B klase) un smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh C klase).

Rezultāti rāda, ka C_{max} un laukuma AUC_{inf} attiecība estetrolam bija attiecīgi ~1,7 reizes un ~1,1 reizes lielāka salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību, attiecīgi ~1,9 reizes un ~1 reizi lielāka ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību un attiecīgi ~5,4 reizes un ~1,9 reizes lielāka ar smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pētījums, lai novērtētu nieru slimības ietekmi uz estetrola farmakokinētiku, tika veikts, lietojot vienu perorālu 18,9 mg estetrola devu sievietēm ar normālu nieru darbību, viegliem nieru darbības traucējumiem (absolūtais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFA) <90 līdz ≥60 ml/min), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFA <60 līdz ≥30 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (GFA <30 ml/min).

C_{max} un AUC_{inf} estetrolam bija attiecīgi ~1,1 un ~1,7 reizes lielāks ar viegliem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību; attiecīgi ~1,8 reizes un ~2,3 reizes lielāks ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, un attiecīgi ~1,5 reizes un ~2,3 reizes lielāks ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību.

Nieru klīrenss (CL_r) samazinājās par 20% grupā ar viegliem nieru darbības traucējumiem, 40% grupā ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un 71% grupā ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar grupu ar normālu nieru darbību.

Pētījuma rezultāti liecina, ka estetrola iedarbības palielināšanās plazmā pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, varētu būt klīniski nozīmīga (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas īpašas populācijas

Etniskās grupas

Pēc vienas 14,2 mg estetrola devas lietošanas japāņu un baltās rases sievietēm nav novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības estetrola farmakokinētikā.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar estetrolu liecina par sagaidāmo estrogēnu iedarbību. Jo īpaši reproduktīvās toksicitātes pētījumi atklāja embriju un fetotoksisku ietekmi uz dzīvniekiem, kas tiek uzskatīti par specifiskiem sugām.

Estetrols nav uzskatāms par genotoksisku. Tomēr ir zināms, ka hormonālās iedarbības dēļ dzimumsteroidi var veicināt noteiktu no hormoniem atkarīgu audu un audzēju augšanu.

Vides riska novērtējuma pētījumi ir parādījuši, ka estetrols var radīt risku ūdens videi un gruntsūdeņu nodalījumam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Kukurūzas ciete

Povidons K30

Magnija stearāts (E572)

Tabletes pārklājums

Hipromeloze (E464)

Hidroksipropilceluloze (E463)

Talks (E553b)

Kokvilnas sēklu eļļa, hidrogenēta

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/alumīnija blisteris ar 28 apvalkotām tabletēm kastītē ar uzglabāšanas etviju.

Iepakojuma lielumi

28, 84 vai 168 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var radīt risku videi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešta
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

FYLREVVY 14,2 mg apvalkotās tabletes
EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg apvalkotās tabletes
EU/1/26/2020/004
EU/1/26/2020/005
EU/1/26/2020/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras <https://www.ema.europa.eu> tīmekļa vietnē.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešta
Ungārija

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Minstere
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjauninātie drošuma ziņojumi (PADZ)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FYLREVVY 14,2 mg apvalkotās tabletes
estetrolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 14,2 mg estetrola (estetrola monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FYLREVVY 14,2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FYLREVVY 14,2 mg apvalkotās tabletes
estetrolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter Plc.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ UZGLABĀŠANAS ETVIJAS

UZGLABĀŠANAS ETVIJA

Fylrevy

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FYLREVVY 18,9 mg apvalkotās tabletes
estetrolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 18,9 mg estetrola (estetrola monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FYLREVVY 18,9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FYLREVVY 18,9 mg apvalkotās tabletes
estetrolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter Plc.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ UZGLABĀŠANAS ETVIJAS

UZGLABĀŠANAS ETVIJA

Fylrevy

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija lietotājam

FYLREVVY 14,2 mg apvalkotās tabletes

FYLREVVY 18,9 mg apvalkotās tabletes

Estetrols (*Estetrolum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzībai. Tādejādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir FYLREVVY un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms FYLREVVY lietošanas
3. Kā lietot FYLREVVY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt FYLREVVY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir FYLREVVY un kādam nolūkam to lieto

FYLREVVY ir hormonu aizstājterapija (HAT). Tas satur dabisko estrogēnu hormonu estetrolu. FYLREVVY lieto:

- sievietēm pēcmēnopauses periodā, kurām ir izņemta dzemde (ir bijusi histerektomija), un;
- sievietēm pēcmēnopauses periodā ar neskartu dzemdi (nav bijusi histerektomija) un kurām vismaz 12 mēnešus nav bijušas dabiskas menstruācijas.

Pēc menopauzes radušos simptomu mazināšana

Menopauzes laikā sievietes organismā saražotā estrogēna daudzums samazinās. Tas var izraisīt tādus simptomus kā karstumu sejā, kaklā un krūtīs ("karstuma viļņi"). FYLREVVY mazina šos simptomus pēc menopauzes. FYLREVVY Jums tiks parakstīts tikai tad, ja Jūsu simptomi nopietni traucē Jūsu ikdienas dzīvi.

2. Kas Jums jāzina pirms FYLREVVY lietošanas

Slimības vēsture un regulāras pārbaudes

HAT lietošana ir saistīta ar riskiem, kas jāņem vērā, lemjot par to, vai sākt to lietot vai turpināt lietot.

Pieredze sievietēm ar priekšlaicīgu menopauzi (olnīcu mazspējas vai operācijas dēļ) ārstēšanā ir ierobežota. Ja Jums ir priekšlaicīga menopauze, HAT lietošanas risks var būt atšķirīgs. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Pirms sākat (vai atsākat) HAT, ārsts jautās par Jūsu un Jūsu ģimenes slimības vēsturi. Jūsu ārsts var izlemt veikt fizikālu pārbaudi. Tas var ietvert krūšu pārbaudi un/vai iekšējo orgānu pārbaudi, ja nepieciešams.

Kad esat sākusi lietot FYLREVVY, Jums jāapmeklē ārsts, lai veiktu regulāras pārbaudes (vismaz reizi gadā). Šajās pārbaudēs pārrunājat ar ārstu ieguvumus un riskus, turpinot lietot FYLREVVY.

Dodieties uz regulāru krūšu skrīningu, kā ieteicis ārsts.

Nelietojiet FYLREVVY šādos gadījumos:

Ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināta par kādu no zemāk minētajiem punktiem, **pirms FYLREVVY lietošanas** konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet FYLREVVY šādos gadījumos:

- Ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret **estetrolu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Ja Jums ir vai kādreiz ir bijis **krūts vēzis**, vai ja Jums ir aizdomas par to;
- Ja Jums ir **vēzis, kas ir jutīgs pret estrogēniem**, piemēram, dzemdes gļotādas vēzis (endometrija) vai ja Jums ir aizdomas par to;
- Ja Jums ir **neizskaidrojama maksts asiņošana**;
- Ja Jums ir **pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezēšana**, kas netiek ārstēta;
- Ja Jums ir vai jebkad ir bijis **asins receklis vēnā** (tromboze), piemēram, kājās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija);
- Ja Jums ir **asins recēšanas traucējumi** (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna trūkums);
- Ja Jums ir vai nesēn ir bijusi slimība, ko izraisa asins recekļi artērijās, piemēram, **sirdslēkme, insults vai stenokardija**;
- Ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi **aknu slimība** un Jūsu aknu funkcionālie testi nav atgriezušies normā;
- Ja Jums ir reta asins slimība, ko sauc par "porfīriju", kas tiek nodota ģimenēs (iedzimta).

Ja kāds no iepriekš minētajiem stāvokļiem parādās pirmo reizi FYLREVVY lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet tā lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms FYLREVVY lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi kāda no šīm problēmām, jo ārstēšanas laikā ar FYLREVVY tās var atkārtoties vai pasliktināties. Ja tā, Jums vajadzētu biežāk apmeklēt ārstu, lai veiktu pārbaudes:

- fibroīdi dzemdē;
- dzemdes gļotādas augšana ārpus dzemdes (endometrioze) vai pārmērīga dzemdes gļotādas augšana anamnēzē (endometrija hiperplāzija);
- paaugstināts asins recekļu veidošanās risks (skatīt "Asins recekļi vēnā (tromboze)");
- paaugstināts risks saslimt ar estrogēnu jutīgu vēzi (piemēram, māte, māsa vai vecmāmiņa, kurai ir bijis krūts vēzis);
- augsts asinsspiediens;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, labdabīgs aknu audzējs;
- diabēts;
- žultsakmeņi;
- migrēna vai stipras galvassāpes;
- imūnsistēmas slimība, kas ietekmē daudzus ķermeņa orgānus (sistēmiska sarkanā vilkēde, SSV);
- epilepsija;
- astma;
- slimība, kas ietekmē bungādiņas un dzirdi (otoskleroze);
- ļoti augsts tauku līmenis asinīs (triglicerīdi);
- šķidrums aizture sirds vai nieru darbības traucējumu dēļ;
- iedzimta un iegūta angioedēma.

Pārtrauciet FYLREVVY lietošanu un nekavējoties apmeklējiet ārstu

Ja novērojāt kādu no šiem simptomiem, lietojot HAT:

- jebkurš no stāvokļiem, kas minēti sadaļā "NELIETOJĒT FYLREVV šādos gadījumos";
 - ādas vai acu baltumu dzeltenums (dzelte). Tās var būt aknu slimības pazīmes;
 - sejas, mēles un/vai rīkles pietūkums un/vai apgrūtināta rīšana vai nātrene, kā arī apgrūtināta elpošana, kas liecina par angioedēmu;
 - liela asinsspiediena paaugstināšanās (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
 - migrēnai līdzīgas galvassāpes, kas rodas pirmo reizi;
 - ja Jums iestājas grūtniecība;
 - ja pamanāt asins recekļa pazīmes, piemēram:
 - sāpīgs kāju pietūkums un apsārtums;
 - pēkšņas sāpes krūtīs;
 - apgrūtināta elpošana;
- Plašāku informāciju skatīt sadaļā "Asins recekļi vēnā (tromboze)"

Piezīme: FYLREVV nav kontracepcijas līdzeklis. Ja ir pagājuši mazāk nekā 12 mēneši kopš pēdējām menstruācijām vai esat jaunāka par 50 gadiem, Jums joprojām var būt nepieciešams lietot papildu kontracepcijas līdzekļus, lai novērstu grūtniecību. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu padomu.

HAT un vēzis

Pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezēšana (endometrija hiperplāzija) un dzemdes gļotādas vēzis (endometrija vēzis)

Tikai estrogēnu saturoša HAT lietošana palielinās pārmērīgas dzemdes gļotādas sabiezēšanas (endometrija hiperplāzijas) un dzemdes gļotādas vēža (endometrija vēža) risku.

Progesterona lietošana papildus estrogēnam vismaz 12 dienas no katra 28 dienu cikla pasargā Jūs no šī papildu riska. Tātad, ārsts izrakstīs progesteronu atsevišķi, ja Jums joprojām ir dzemde. Ja Jums ir izņemta dzemde (histerektomija), pārrunājiet ar ārstu, vai Jūs varat droši lietot šīs zāles bez progesterona.

Sievietēm, kurām joprojām ir dzemde un kuras nelieto HAT, vidēji 5 no 1000 pacientiem tiks diagnosticēts endometrija vēzis vecumā no 50 līdz 65 gadiem.

Sievietēm vecumā no 50 līdz 65 gadiem, kurām vēl ir dzemde un kuras lieto tikai estrogēnu saturošu HAT, 10 līdz 60 sievietēm no 1000 tiks diagnosticēts endometrija vēzis (t.i., no 5 līdz 55 papildu gadījumiem) atkarībā no devas un tā lietošanas ilguma.

FYLREVV satur lielāku estrogēnu devu nekā citi tikai estrogēnu saturoši HAT produkti. Endometrija vēža risks, lietojot kopā ar progesteronu, nav zināms.

Krūts vēzis

Pierādījumi liecina, ka kombinēta estrogēna-progesterona un/vai tikai estrogēna HAT lietošana palielina krūts vēža risku. Papildu risks ir atkarīgs no tā, cik ilgi Jūs lietojat HAT. Papildu risks kļūst skaidrs 3 gadu laikā pēc lietošanas. Pēc HAT lietošanas pārtraukšanas papildu risks ar laiku samazināsies, bet risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk, ja esat lietojis HAT ilgāk par 5 gadiem.

Salīdzinājums

Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelieto HAT, vidēji 13 līdz 17 no 1000 tiks diagnosticēts krūts vēzis 5 gadu laikā.

Sievietēm vecumā no 50 gadiem, kuras sāk lietot tikai estrogēnu HAT 5 gadus, būs 16–17 gadījumi uz 1000 lietotājiem (t.i., papildus 0 līdz 3 gadījumi).

Sievietēm vecumā no 50 gadiem, kuras sāk lietot estrogēnu-progesteronu HAT 5 gadus, būs 21 gadījums uz 1000 lietotājiem (t.i., papildus 4 līdz 8 gadījumi).

Sievietēm vecumā no 50 līdz 59 gadiem, kuras nelieto HAT, vidēji 27 no 1000 krūts vēzis tiks diagnosticēts 10 gadu laikā.

Sievietēm vecumā no 50 gadiem, kuras sāk lietot tikai estrogēnu HAT 10 gadus, būs 34 gadījumi uz 1 000 lietotājiem (t.i., papildu 7 gadījumi).

Sievietēm vecumā no 50 gadiem, kuras sāk lietot estrogēnu-progestogēnu HAT 10 gadus, būs 48 gadījumi uz 1000 lietotājiem (t.i., 21 papildu gadījums).

Regulāri pārbaudiet krūtis. Sazinieties ar ārstu, ja pamanāt jebkādas izmaiņas, piemēram:

- ādas ievilkumi;
- izmaiņas krūtsgalā;
- jebkuras izmaiņas, kurus varat redzēt vai sajūst;

Turklāt Jums ieteicams pievienoties mamogrāfijas skrīninga programmām, kad tās Jums tiek piedāvātas. Mamogrāfijas skrīningam ir svarīgi informēt medmāsu / veselības aprūpes speciālistu, kurš faktiski veic rentģenu, ka lietojat HAT, jo šīs zāles var palielināt krūšu blīvumu, kas var ietekmēt mamogrāfijas iznākumu. Ja krūts blīvums ir palielināts, mamogrāfija var neatklāt visas izmaiņas.

Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir reti sastopams - daudz retāk nekā krūts vēzis. Tikai estrogēna vai kombinētas estrogēna un progestogēna HAT lietošana ir saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža risku.

Olnīcu vēža risks mainās atkarībā no vecuma. Piemēram, sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelieto HAT, apmēram 2 sievietēm no 2000 tiks diagnosticēts olnīcu vēzis 5 gadu laikā. Sievietēm, kuras lieto HAT 5 gadus, būs aptuveni 3 gadījumi uz 2000 lietotājiem (t.i., apmēram 1 papildu gadījums).

HAT ietekme uz sirdi un asinsriti

Asins recekļi vēnā (tromboze)

Asins **recekļu risks vēnās** ir aptuveni 1,3 līdz 3 reizes lielāks HAT lietotājam nekā nelietotājam, īpaši pirmajā lietošanas gadā.

Asins recekļi var būt nopietni, un, ja receklis pārvietojas uz plaušām, tas var izraisīt sāpes krūtīs, elpas trūkumu, ģīboni vai pat nāvi.

Jums ir lielāka iespēja veidoties asins recekļiem vēnās, kļūstot vecākiem un ja kāds no šiem apstākļiem attiecas uz Jums. Informējiet ārstu, ja kāda no šīm situācijām attiecas uz Jums:

- Jūs ilgstoši nevarat staigāt lielas operācijas, traumas vai slimības dēļ (skatīt arī 3. punktu "Ja Jums nepieciešama operācija");
- Jums ir ievērojami lielāka ķermeņa masa ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
- Jums ir jebkādi asins recēšanas traucējumi, kam nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar zālēm, ko lieto asins recekļu profilaksei;
- ja kādam no Jūsu tuviem radniekiem kādreiz ir bijis asins receklis kājā, plaušās vai citā orgānā;
- Jums ir sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV);
- Jums ir vēzis;

Asins recekļu pazīmes skatīt "Pārtrauciet FYLREVVY lietošanu un nekavējoties apmeklējiet ārstu".

Salīdzinājums

Aplūkojot sievietes vecumā no 50 gadiem, kuras nelieto HAT, vidēji 5 gadu laikā 4 līdz 7 no 1000 būtu sagaidāms asins receklis vēnā.

Sievietēm vecumā no 50 gadiem, kuras lieto estrogēnu-progestogēnu HAT vairāk nekā 5 gadus, būs 9 līdz 12 gadījumi uz 1000 lietotājiem (t.i., papildu 5 gadījumi).

Sievietēm vecumā no 50 gadiem, kurām ir izņemta dzemde un kuras vairāk nekā 5 gadus lieto tikai estrogēnu saturošu HAT, būs 5 līdz 8 gadījumi no 1000 lietotājiem (t.i., 1 papildu gadījums).

Sirds slimības (sirdslēkme)

Nav pierādījumu, ka HAT novērsīs sirdslēkmi.

Sievietēm, kas vecākas par 60 gadiem un lieto estrogēnu-progestogēnu HAT, ir nedaudz lielāka sirds slimību iespējamība nekā tām, kuras nelieto HAT.

Sievietēm, kurām ir izņemta dzemde un kuras lieto tikai estrogēnu terapiju, nav paaugstināts sirds slimību attīstības risks.

Insults

Insulta risks ir aptuveni 1,5 reizes lielāks HAT lietotājām nekā nelietotājām. Papildu insulta gadījumu skaits HAT lietošanas dēļ palielināsies līdz ar vecumu.

Salīdzinājums

Aplūkojot sievietes vecumā no 50 gadiem, kuras nelieto HAT, vidēji 8 no 1000 būtu sagaidāms insults 5 gadu laikā. Sievietēm vecumā no 50 gadiem, kuras lieto HAT, būs 11 gadījumi uz 1000 lietotājiem 5 gadu laikā (t.i., vēl 3 gadījumi).

Citi nosacījumi

- HAT nenovērsīs atmiņas zudumu. Ir daži pierādījumi par lielāku atmiņas zuduma risku sievietēm, kuras sāk lietot HAT pēc 65 gadu vecuma. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu padomu.

Bērni un pusaudži

FYLREVV nedrīkst lietot bērni un pusaudži.

Citas zāles un FYLREVV

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, augu izcelsmes zāles vai citus dabīgus produktus.

Dažas zāles var ietekmēt dažu HAT iedarbību. FYLREVV ir maza mijiedarbības iespēja ar citām zālēm.

HAT var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību:

- Zāles vīrushepatīta C (VHC) ārstēšanai (piemēram, kombinētās shēmas ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs un dasabuvīrs ar ribavirīnu vai bez tā; glekaprevīrs/pibrentasvīrs vai sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs var izraisīt aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanos asins analīžu rezultātos (alanīnaminotransferāzes (ALAT) aknu enzīma līmeņa paaugstināšanos) sievietēm, kuras lieto etinilestradiolu saturošus KHK. FYLREVV satur estetrolu etinilestradiola vietā. Nav zināms, vai var paaugstināties ALAT aknu enzīma līmenis, lietojot FYLREVV kopā ar šo VHC kombinēto shēmu.

Laboratoriskie izmeklējumi

Ja Jums ir nepieciešama asins analīze, pastāstiet ārstam vai laboratorijas darbiniekiem, ka lietojat FYLREVV, jo šīs zāles var ietekmēt dažu analīžu rezultātus.

FYLREVV kopā ar uzturu un dzērienu

FYLREVV var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tā, ja nepieciešams, uzdzerot nelielu ūdens daudzumu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

FYLREVV ir paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet FYLREVV lietošanu un sazinieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

FYLREVV neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

FYLREVV satur laktozi un nātriju

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā apvalkotajā tabletē, - būtībā tas ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot FYLREVV

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts centīsies izrakstīt mazāko devu, lai ārstētu simptomus pēc iespējas īsāku laiku. Sievietēm bez dzemdes jālieto FYLREVV 18,9 mg. Konsultējieties ar ārstu, ja uzskatāt, ka šī deva ir pārāk stipra vai nepietiekami stipra.

Lietoiet vienu tableti katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā, ja nepieciešams, uzdzerot nedaudz ūdens.

Ieteicama nepārtraukta lietošana.

Sievietēm ar neskartu dzemdi FYLREVV lietošanas laikā var rasties neregulāra maksts asiņošana vai smērēšanās (minimāls asins zudums, kas prasa ne vairāk kā vienu tamponu), galvenokārt pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos. Pastāvīgas vai ievērojamas maksts asiņošanas gadījumā konsultējieties ar ārstu. Ja Jums joprojām ir dzemde, FYLREVV jālieto nepārtraukti kombinācijā ar progestogēnu, kā norādījis ārsts.

Ja esat lietojis FYLREVV vairāk nekā noteikts

Nav ziņu par nopietnām kaitīgām sekām, lietojot pārāk daudz FYLREVV tablešu.

Ja lietojat vairākas FYLREVV tabletes vienlaikus, Jums var rasties slikta dūša, sāpes vēderā, sāpes krūtsgalos, vemšana vai asiņošana no maksts.

Ja esat lietojis pārāk daudz FYLREVV tablešu vai atklājat, ka bērns ir lietojis dažas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot FYLREVV

Ja esat aizmirsis lietot tableti parastajā laikā, tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, nelietoiet aizmirsto tableti un lietojiet nākamo tableti parastajā laikā. Nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Izlaistas tabletes var palielināt asiņošanas vai smērēšanās iespējamību sievietēm ar dzemdi.

Ja pārtraucat lietot FYLREVV

Jūs varat pārtraukt FYLREVV lietošanu jebkurā laikā. Pirms FYLREVV lietošanas pārtraukšanas Jums jākonsultējas ar ārstu.

Ja Jums nepieciešama operācija

Ja Jums paredzēta operācija, pastāstiet ķirurgam, ka lietojat FYLREVV. Jums var būt jāpārtrauc FYLREVV lietošana apmēram 4 līdz 6 nedēļas pirms operācijas, lai samazinātu asins recekļu veidošanās risku (skatīt 2. punktu "Asins recekļi vēnā"). Jautājiet ārstam, kad Jūs atkal drīkstat sākt lietot FYLREVV.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Sievietēm, kas lieto HAT, biežāk tiek ziņots par šādām slimībām, salīdzinot ar sievietēm, kas nelieto HAT:

- krūts vēzis;
- dzemdes gļotādas patoloģiska augšana vai vēzis (endometrija hiperplāzija vai vēzis);
- olnīcu vēzis;
- asins recekļi kāju vai plaušu vēnās (venozā trombembolija);
- sirds slimības;
- insults;
- iespējamais atmiņas zudums, ja HAT tiek uzsākta virs 65 gadu vecuma.

Nav pieredzes par estetrolu saturošu HAT lietošanu.

Plašāku informāciju par šīm blakusparādībām skatīt 2. punktā.

FYLREVVY lietošanas laikā ziņots par šādām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- maksts asiņošana;
- dzemdes gļotādas sabiezēšana (endometrija sabiezēšana);

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- maksts sēnīšu infekcija (kandidoze);
- dzemdes labdabīgs audzējs (dzemdes leiomioma);
- reibonis;
- sāpes vēdera lejasdaļā,
- vēdera sāpes;
- vēdera uzpūšanās
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- sāpes rokās vai kājās (sāpes ekstremitātēs);
- patoloģiska dzemdes gļotādas augšana (traucēts proliferatīvais endometrijs);
- sāpes krūtīs;
- krūšu jutīgums;
- sāpes krūtsgalos;
- dzemdes kontrakcijas;
- maksts izdalījumi;
- vulvas vai maksts nieze (vulvovagināla nieze);
- ārkārtīgs nogurums (astēnija);
- ķermeņa masas pieaugums.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- bīstami asins recekļi vēnā, piemēram,
 - kājā vai pēdā (dziļo vēnu tromboze)
 - plaušās (t.i., plaušu embolija)
- niezoši ādas izsitumi (nātrene);
- pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezēšana (endometrija hiperplāzija);
- polipi (mazi izaugumi) dzemdē;
- dzemdes gļotāda (endometrijs), kas aug dzemdes muskuļu slānī (adenomioze);
- izmaiņas krūtīs;
- pietūkušas krūtīs;
- šķidruma maisiņš olnīcās (olnīcu cista);
- roku vai kāju pietūkums (perifērs pietūkums).

Ziņots par šādām blakusparādībām, lietojot citas HAT:

- žultspūšļa slimība;
- dažādi ādas traucējumi:
 - ādas krāsas maiņa, īpaši sejas vai kakla, kas pazīstama kā "grūtniecības plankumi" (hloazma);
 - sāpīgi sarkanīgi ādas mezgliņi (mezglainā eritēma);
 - izsitumi ar noteiktas formas apsārtumu vai čūlas (daudzformu eritēma).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz jebkādam iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt FYLREVV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko FYLREVV satur

- Aktīvā viela ir estetrols.

FYLREVV 14,2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 14,2 mg estetrola (estetrola monohidrāta veidā).

FYLREVV 18,9 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 18,9 mg estetrola (estetrola monohidrāta veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktu "FYLREVV satur laktozi un nātriju"), kukurūzas ciete, povidons K30, magnija stearāts (E572).

Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), talks (E553b), hidrogenēta kokvilnas sēklu eļļa, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

FYLREVV ārējais izskats un iepakojums

FYLREVV 14,2 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir oranžas, 6 mm diametrā, apaļas, abpusēji izliektas ar pilienvēda iespaidumu vienā pusē.

FYLREVV 18,9 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir dzeltenas, 6 mm diametrā, apaļas, abpusēji izliektas ar pilienvēda iespaidumu vienā pusē.

FYLREVV ir pieejams caurspīdīgos PVH/alumīnija blisteros ar 28 apvalkotām tabletēm, kas iepakoti kastītē ar uzglabāšanas etviju.

Iepakojuma lielums: 28, 84 vai 168 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešta

Ungārija

Ražotājs

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapešta

Ungārija

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Minstere

Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

02/2026

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.