

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara t-taqsima 4.8 għal kif tirrapporta reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

FYLREVVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita
FYLREVVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

FYLREVVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 14.2 mg estetrol (bħala estetrol monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 42.9 mg lactose monohydrate.

FYLREVVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 18.9 mg estetrol (bħala estetrol monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 37.9 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

FYLREVVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita

Il-pillola miksija b'rita hija orangjo, b'dijametru ta' 6 mm, tonda, bikonvessa b'forma ta' qatra imbuzzata fuq naħa waħda.

FYLREVVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita

Il-pillola miksija b'rita hija safra, b'dijametru ta' 6 mm, tonda, bikonvessa b'forma ta' qatra imbuzzata fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Terapija ta' Sostituzzjoni tal-Ormoni (HRT - Hormone replacement therapy) għal sintomi ta' deficijenza tal-estrogenu f'nisa wara l-menopawsa li saritilhom isterektomija.

Terapija ta' Sostituzzjoni tal-Ormoni (HRT) għal sintomi ta' deficijenza tal-estrogenu f'nisa wara l-menopawsa li ma saritilhomx isterektomija b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

FYLREVVY huwa prodott li fih estrogeni biss.

Požoloġija

Għandha tittiehed pillola waħda darba kuljum mill-ħalq bejn wieħed u ieħor fl-istess hin mal-ikel jew mingħajru, jekk meħtieġ, bi ffit ilma.

Huwa rakkomandat l-għoti kontinwu.

Fil-bidu u fit-tkomplija tal-kura ta' sintomi ta' wara l-menopawża, għandha tintuża l-inqas doża effettiva għall-iqsar żmien possibbli (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Nisa li għandhom utru

Il-kura għandha tinbeda b'FYLREVVY 14.2 mg. Jekk ma jkunx hemm rispons biżżejjed fil-forma ta' sintomi mtaffija, id-doża tista' tiżdied għal FYLREVVY 18.9 mg.

Progestoġen li huwa approvat biex jiżdied mat-trattament bl-estrogeni għandu jiġi miżjud fuq bażi kontinwa.

Nisa li saritilhom isterektomija

Id-doża għandha tkun FYLREVVY 18.9 mg.

Sakemm ma jkunx hemm dijanjosi preċedenti ta' endometrijożi, mhux rakkomandat li jiżdied progestoġen f'nisa li saritilhom isterektomija.

Bidu jew bdil tal-kura

F'nisa li mhumiex qed jieħdu HRT jew f'nisa li jaqilbu minn prodott tal-HRT bl-estrogeni biss jew minn prodott tal-HRT ikkombinat u kontinwu, il-kura tista' tinbeda fi kwalunkwe ġurnata konvenjenti. F'nisa li jkunu qed ibiddu minn kors ta' HRT ċikliku jew sekwenzjali, il-kura għandha tibda fil-jum wara t-tlestija tal-kors preċedenti.

Immaniġġjar ta' pilloli maqbuża

Jekk tkun insejt tiegħu pillola, din għandha tittiehed mill-aktar fis possibbli. Jekk ikunu għaddew aktar minn 12-il siegħa, il-kura għandha titkompla bil-pillola li jmiss mingħajr ma tittiehed il-pillola li tkun insejt tiegħu.

Pilloli maqbuża jistgħu jżidu l-probabbiltà ta' mestrwazzjoni riżultat ta' intervalli fil-kura u taqtir ħafif ta' demm waqt il-kura f'nisa b'utru.

Indeboliment tal-fwied

Estetrol huwa kontraindikata f'nisa b'indeboliment tal-fwied sever sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux reġgħu lura għan-normal (ara sezzjoni 4.3).

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Estetrol mhux rakkomandat f'nisa b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever.

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' estetrol fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' HRT għal sintomi ta' defiċjenza ta' estrogeni f'nisa wara l-menopawża.

Anzjani

Estetrol ma ġiex studjat għas-sigurtà u l-effikaċja f'nisja li jibdeu il-kura f'età 'l fuq minn 65 sena. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal din il-popolazzjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1;
- Kanċer tas-sider magħruf, fil-passat jew suspettat;
- Tumuri malinni magħrufa, fil-passat jew suspettati, dipendenti fuq l-estrogeni (eż. kanċer tal-endometriju);
- Demm mill-ġenitali li ma jinstabx waqt dijanjosi;
- Iperplejżja tal-endometriju mhux ittrattata;
- Trombo-emboliżmu tal-vini preċedenti jew attwali (trombozi tal-vini fondi, emboliżmu pulmonari);
- Disturbi trombofiliċi magħrufa (eż. defiċjenza ta' proteina C, proteina S jew antitrombina, ara sezzjoni 4.4);
- Mard trombo-emboliku arterjali attiv jew riċenti (eż. anġina, infart mijokardijaku);
- Preżenza jew storja ta' mard tal-fwied sever sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma ġewx għan-normal;
- Porfirja.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-percentwal ta' demm vaġinali kien ta' 66.8% u ta' endometriju proliferattiv diżordinat kien ta' 5.4% fl-istudju pivotali tal-fażi 3 f'nisja li ma saritilhomx isterektomija b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni ttrattati b'estetrol 18.9 mg kontinwament flimkien ma' progesteron (P4) 100 mg (ara wkoll sezzjoni 4.8). Jistgħu jintużaw dożi oġhla ta' P4 jew progesteron ieħor approvat għal żieda mat-trattament bl-estrogeni, madankollu, id-*data* dwar is-sigurtà u t-tollerabbiltà flimkien ma' estetrol mhijiex disponibbli.

Għat-trattament tas-sintomi ta' wara l-menopawża, estetrol għandu jinbeda biss għal sintomi li jaffettwaw il-kwalità tal-ħajja b'mod negattiv. Fil-każijiet kollha, għandha ssir valutazzjoni bir-reqqa tar-riskji u l-benefiċċji mill-inqas kull sena u l-HRT għandha titkompla biss sakemm il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju.

L-evidenza dwar ir-riskji assoċjati mal-HRT fit-trattament tal-menopawża prematura hija limitata. Madankollu, minhabba l-livell baxx ta' riskju assolut f'nisja iżgħar, il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji għal dawn in-nisa jista' jkun aktar favorevoli milli f'nisja akbar fl-età.

Eżami mediku/eżami ta' wara l-kura

Qabel ma jinbeda jew jerġa' jiġi istitwit l-HRT, għandha tittiehed l-istorja medika kompleta personali u tal-familja. L-eżami fiżiku (inkluż dak pelviku u tas-sider) għandu jiġi ggwidat minn dan u mill-kontra-indikazzjonijiet u t-twissijiet għall-użu. Matul il-kura huma rakkomandati eżamijiet mediċi perjodiċi ta' frekwenza u ta' natura adattati għall-mara individwali. In-nisa għandhom jingħataw parir liema bidliet f'sidirhom għandhom jiġu rrapportati lit-tabib jew lill-infermiera tagħhom (ara s-sezzjoni ta' hawn taħt "Kanċer tas-sider"). Għandhom jiġu mwettqa investigazzjonijiet, inkluża l-mammografija, skont il-prattiki attwali aċċettati ta' skrinjar, immodifikati għall-ħtiġijiet kliniċi tal-individwu.

Kundizzjonijiet li jeħtieġu supervizzjoni

Jekk kwalunkwe mill-kundizzjonijiet li ġejjin huma preżenti, sehħew fil-passat u/jew aggravaw waqt it-tqala jew kura ormonali preċedenti, il-pazjenta għandha tiġi sorveljata mill-qrib. Għandu jiġi kkunsidrat li dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jerġgħu jitfaċċaw jew jaggravaw waqt il-kura b' estrol b' mod partikolari:

- Leijomijoma (fibrojdi fl-utru) jew endometrijosi;
- Fatturi ta' riskju għal mard trombo-emboliku (ara hawn taħt);
- Fatturi ta' riskju għal tumuri dipendenti fuq l-estrogeni, eż. eredità tal-ewwel grad għall-kanċer tas-sider;
- Pressjoni tad-demem għolja;
- Mard tal-fwied (eż. adenoma fil-fwied);
- Dijabete mellitus b' involviment vaskulari jew mingħajru;
- Kolelitijasi;
- Emigranja jew uġiġħ ta' ras (qawwi);
- Lupus eritematosu sistemiku;
- Passat ta' iperplejżja ta' l-endometriju (ara hawn taħt);
- Epilessija;
- Ażma;
- Otoklerosi.

Raġunijiet għal twaqqif minnufih tal-kura

It-terapija għandha titwaqqaf f'każ li tiġi skoperta kontra-indikazzjoni u fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

- Suffejra jew deterjorament fil-funzjoni tal-fwied;
- Żieda sinifikanti fil-pressjoni tad-demem;
- Bidu ġdid ta' wġiġħ ta' ras tat-tip ta' emigranja;
- Tqala.

Iperplejżja tal-endometriju u karċinoma

Fin-nisa b' utru intatt, ir-riskju ta' iperplejżja endometrijali u karċinoma jiżdied meta l-estrogeni jingħataw waħedhom għal perjodi twal. Iż-żieda rrapportata fir-riskju tal-kanċer endometrijali fost dawk li jużaw l-estrogeni biss tvarja minn darbtejn sa tnax-il darba akbar meta mqabbla ma' dawk li ma jużawhx, skont it-tul tat-trattament u d-doża tal-estrogeni (ara sezzjoni 4.8). Wara li titwaqqaf il-kura, ir-riskju jista' jibqa' elevat għal mill-inqas 10 snin.

Iż-żieda ta' proġestogeni f' terapija kontinwa kkombinata ta' estrogeni-proġestogeni f' nisa li ma saritilhomx isterektomija tipprevjeni r-riskju żejned assoċjat mal-HRT bl-estrogeni biss.

Fl-ewwel xhur tal-kura jistgħu jsehħu l-mestrwazzjoni riżultat ta' intervalli fil-kura u taqtir hafif ta' demm waqt il-kura. Jekk il-mestrwazzjoni riżultat ta' intervalli fill-kura jew taqtir hafif ta' demm waqt il-kura jitfaċċaw wara xi żmien fuq it-terapija jew dawn ikomplu wara li l-kura tkun ġiet sospiża, għandha tiġi investigata r-raġuni, li jista' jinkludi t-teħid ta' bijopsija tal-endometriju sabiex jiġi eskluż tumor malinn fl-endometriju.

Stimulazzjoni tal-estrogeni mhux opposta tista' twassal għal trasformazzjoni premalinna jew malinna fil-foci residwali tal-endometrijosi. Għalhekk, iż-żieda ta' proġestogeni mat-terapija ta' sostituzzjoni tal-estrogeni għandha tiġi kkunsidrata f' nisa li saritilhom isterektomija minhabba endometrijosi, jekk ikun magħruf li għandhom endometrijosi residwa.

Kanċer tas-sider

L-evidenza ġenerali turi riskju akbar ta' kanċer tas-sider f' nisa li jieħdu HRT ikkombinata b' estrogeni-proġestogeni jew l-HRT b' estrogeni biss, li jiddependi mit-tul ta' żmien li jittieħed l-HRT.

Terapija bl-estrogeni biss

Il-prova tal-Inizjattiva għas-Sahha tan-Nisa (WHI – Women's Health Initiative) ma sabet l-ebda zieda fir-riskju ta' kanċer tas-sider f'nisa li kellhom isterektomja u li jużaw HRT bl-estrogeni biss. Studji ta' osservazzjoni fil-biċċa l-kbira rrapportaw zieda żgħira fir-riskju li jiġi dijanjostikat kanċer tas-sider li hija sostanzjalment aktar baxxa minn dik misjuba f'utenti ta' kombinazzjonijiet ta' estrogeni-proġestogeni (ara sezzjoni 4.8).

Ir-riżultati minn meta-analiżi kbira wrew li wara li jitwaqqaf il-kura, ir-riskju żejjed jonqos maż-żmien u ż-żmien meħtieġ biex wieħed jerga' lura għal-linja bażi jiddependi mit-tul ta' żmien tal-użu preċedenti tal-HRT. Meta l-HRT ittiedet għal aktar minn 5 snin, ir-riskju jista' jippersisti għal 10 snin jew aktar.

L-HRT, speċjalment il-kura kkombinata b'estrogeni-proġestogeni, tista' żżid id-densità tal-immagni mammografici li jista' jaffettwa b'mod negattiv l-osservazzjoni radjoloġika tal-kanċer tas-sider.

Kanċer tal-ovarji

Il-kanċer tal-ovarji huwa ħafna aktar rari mill-kanċer tas-sider.

Evidenza epidemjoloġika minn meta-analiżi kbira tissuġġerixxi riskju kemxejn akbar f'nisa li jieħdu HRT bl-estrogeni biss jew kombinata bl-estrogeni u l-proġestogen, li jsir apparenti fi żmien 5 snin ta' użu u jonqos maż-żmien wara li titwaqqaf.

Xi studji ohra, inkluż il-prova WHI, jissuġġerixxu li l-użu ta' HRTs kombinati jista' jkun assoċjat ma' riskju simili jew kemxejn iżgħar (ara sezzjoni 4.8).

Trombo-emboliżmu tal-vini

L-HRT hija assoċjata ma' riskju ta' 1.3-3 darbiet ogħla li tiżviluppa trombo-emboliżmu tal-vini (VTE – venous thromboembolism), jiġifieri trombozi fil-vini fondi jew emboliżmu pulmonari. L-okkorrenza li jseħħ dan huwa aktar probabbli fl-ewwel sena ta' HRT milli wara (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi stati trombofiliċi magħrufa għandhom riskju ikbar ta' VTE u l-HRT tista' żżid ma' dan ir-riskju. Għalhekk, l-HRT hija kontraindikata f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Fatturi ta' riskju rikonoxxuti b'mod ġenerali ta' VTE jinkludu l-użu ta' estrogeni, età aktar kbira, kirurġia maġġuri, immobilizzazzjoni fit-tul, obeżità (Indiċi tal-Massa tal-Ġisem ta' ≥ 30 kg/m²), il-perjodu tat-tqala/wara t-twelid, lupus eritematosu sistemiku (SLE - systemic lupus erythematosus) u kanċer. M'hemmx qbil dwar ir-rwol possibbli tal-vini varikużi f'VTE.

Bħal fil-pazjenti kollha wara operazzjoni, jeħtieġ li jiġu kkunsidrati miżuri profilattici biex jipprevjenu VTE wara l-kirurġija. Fejn immobilizzazzjoni fit-tul issegwi kirurġija elettiva, it-twaqqif temporanju tal-HRT minn erba' sa sitt ġimgħat qabel huwa rakkomandat. Il-kura m'għandiex terġa' tinbeda sakemm il-mara ma tkunx mobilizzata kompletament.

F'nisa mingħajr storja personali ta' VTE iżda b'qarib tal-ewwel grad bi storja ta' trombozi f'età żgħira, l-iskrinjar jista' jiġi offrut wara konsulenza bir-reqqa dwar il-limitazzjonijiet tiegħu (proporzjon biss ta' difetti trombofiliċi jiġu identifikati permezz ta' skrinjar). Jekk jiġi identifikat difett trombofiliku li jissegrega mat-trombozi fil-membri tal-familja jew jekk id-difett ikun 'sever' (eż. defiċjenzi ta' antitrombina, proteina S jew proteina C jew taħlita ta' difetti) l-HRT hija kontraindikata.

Nisa li diġà jieħdu kura kontra l-koagulazzjoni tad-demem jeħtieġu konsiderazzjoni b'attenzjoni tar-riskju u l-benefiċċju tal-użu tal-HRT.

Jekk jiżviluppa VTE wara li tinbeda l-HRT, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati li jkellmu t-tobba tagħhom minnufih meta jindunaw b'xi sintomu tromboemboliku potenzjali (eż. sieq minfuħa li twegġa', ugiġh fis-sider għal għarrieda, qtugħ ta' nifs).

Mard fl-arterji koronarji (CAD – Coronary Artery Disease)

Minn provi kliniċi kkontrollati randomised m'hemmx evidenza ta' infart mijokardijaku f'nisa b'CAD eżistenti jew mingħajrha li rċevew HRT ikkombinata b'estroġeni-proġestogēni jew HRT b'estroġenu biss.

Estroġenu biss

Dejta kkontrollata randomised ma sabet l-ebda riskju akbar ta' CAD f'nisa li saritilhom isterektomija li jużaw terapija bl-estroġenu biss.

Puplesija iskemika

Terapija kkombinata ta' estroġeni-proġestogēni u ta' estroġenu biss huma assoċjati ma' żieda sa 1.5 darbiet fir-riskju ta' puplesija iskemika. Ir-riskju relattiv ma jinbidilx bl-età jew biż-żmien mill-menopawża. Madankollu, peress li r-riskju fil-linja bażi ta' puplesija jiddependi ħafna mill-età, ir-riskju ġenerali ta' puplesija f'nisa li jużaw HRT se jiżdied bl-età (ara sezzjoni 4.8).

Kundizzjonijiet oħra

L-estroġeni jistgħu jikkawżaw ir-retenzjoni ta' fluwidu u għaldaqstant pazjenti b'disfunzjoni kardijaka jew renali għandhom jiġu osservati bir-reqqa.

Nisa b'ipertrigliceridemija diġà eżistenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib waqt terapija ta' estroġenu sostitwit jew terapija ormonali sostitwita, billi każijiet rari ta' zidiet kbar ta' trigliceridi fil-plażma li wasslu għal pankreatite ġew irrapportati b'terapija tal-estroġeni f'din il-kundizzjoni.

L-estroġeni eżoġeni jistgħu jikkawżaw jew jaggravaw is-sintomi ta' anġjoedema ereditarja u akkwistata.

L-estroġeni jżidu l-globulina li tehel mat-tirojde (TBG – thyroid binding globulin), li twassal għal żieda tal-ormon tat-tirojde totali fiċ-ċirkulazzjoni, kif imkejje bil-jodju imwaħħal mal-proteini (PBI – protein-bound iodine), bil-livelli ta' T4 (permezz ta' analiżi b'kolonna jew radju-immunassaġġ) jew bil-livelli ta' T3 (permezz ta' radjuimmunassaġġ). L-assorbiment tar-reżina T3 jitnaqqas u dan jirrifletti livell elevat ta' TBG. Koncentrazzjonijiet ta' T4 ħieles u T3 ħieles jibqgħu mhux mibdulini. Proteini li jehlu oħra jistgħu jkunu elevati fis-serum, jiġifieri l-globulina li tehel mal-kortikojde (CBG – corticoid binding globulin), il-globulina li tehel mal-ormon tas-sess (SHBG - sex-hormone-binding globulin) li twassal għal żieda ta' kortikosteroidi u steroidi tas-sess fiċ-ċirkulazzjoni, rispettivament. Koncentrazzjonijiet ta' ormon attiv ħieles jew bijoloġiku jibqgħu mhux mibdulini. Proteini oħra fil-plażma jistgħu jiżdiedu (substrat ta' angiotensinogen/renin, alpha-I-antitrypsin u ceruloplasmin).

M'hemmx evidenza konklużiva ta' titjib fil-funzjoni konjittiva. Hemm ftit evidenza ta' żieda fir-riskju ta' dimenzja probabbli f'nisa li jibdeu jużaw l-HRT kontinwu u kkombinat u l-HRT b'estroġenu biss wara l-età ta' 65 sena.

Żidiet f'alanine aminotransferase (ALT)

Matul provi kliniċi b'pazjenti ttrattati għal infezzjonijiet tal-virus tal-epatite Ċ (HCV) b'kors ta' kombinazzjoni ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru, żidiet fl-ALT akbar minn 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) kienu aktar frekwenti b'mod sinifikanti f'nisa li jużaw prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol bħal kontraċettivi ormonali kkombinati (CHCs - combined hormonal contraceptives). Barra minn hekk, anke f'pazjenti ttrattati b'glecaprevir/pibrentasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ġew osservati żidiet fl-ALT f'nisa li jużaw mediċini li fihom ethinylestradiol bħal CHCs. Nisa li jużaw

prodotti mediċinali li fihom l-estrogeni għajr ethinylestradiol, bħal estradiol u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru kellhom rata ta' zieda fl-ALT simili għal dawk li ma rċevew l-ebda estrogeni; madankollu, minħabba n-numru limitat ta' nisa li jiehdu dawn l-estrogeni l-oħra, hija meħtieġa kawtela għall-għoti flimkien ma' korsijiet tal-mediċini kkombinati li ġejjin: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru, glecaprevir/pibrentasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ara sezzjoni 4.5.

Sustanzi mhux attivi

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq l-estetrol

L-estetrol huwa glukuronizzat l-aktar mill-enzima UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7. Ma ġiet osservata l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti ma' estetrol u l-inibitur qawwi tal-UGT valproic acid.

L-enzimi Cytochrome P450 (CYP450) m'għandhomx rwol ewlieni fil-metaboliżmu tal-estetrol. Għalhekk, interazzjoni tal-estetrol ma' sustanzi magħrufa li jinduċu jew jinibixxu l-enzimi CYP450 mhijiex probabbli.

Effetti tal-estetrol fuq prodotti mediċinali oħra

Ibbażat fuq studji ta' inibizzjoni *in vitro*, interazzjoni tal-estetrol mal-metaboliżmu ta' sustanzi attivi oħra mhijiex probabbli.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Matul provi kliniċi b'kors ta' kombinazzjoni ta' mediċini għall-HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru, židiet fl-ALT akbar minn 5 darbiet l-ULN kienu aktar frekwenti b'mod sinifikanti f'nisa li jużaw prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol bħal CHCs. Barra minn hekk, anke b'glecaprevir/pibrentasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ġew osservati židiet fl-ALT f'nisa li jużaw mediċini li fihom ethinylestradiol bħal CHCs.

Nisa li jużaw prodotti mediċinali li fihom l-estrogeni għajr ethinylestradiol, bħal estradiol u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru kellhom rata ta' zieda fl-ALT simili għal dawk li ma rċevew l-ebda estrogeni; madankollu, minħabba n-numru limitat ta' nisa li jiehdu dawn l-estrogeni l-oħra, hija meħtieġa kawtela għall-għoti flimkien ma' korsijiet tal-mediċini kkombinati li ġejjin: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru, glecaprevir/pibrentasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

FYLREVVY mhux indikat fit-tqala. Jekk il-mara tinqabad tqila waqt il-kura b'FYLREVVY, il-kura għandha titwaqqaf minnufih.

Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ibbażat fuq l-esperjenza fl-annimali, effetti ta' ħsara minħabba azzjoni ormonali tas-sustanza attiva ma jistgħux jiġu esklużi.

Ir-riżultati tal-biċċa l-kbira tal-istudji epidemjoloġiċi sal-lum rilevanti għall-esponiment aċċidentali tal-fetu għall-estrogeni ma jindikaw l-ebda effett teratoġeniku jew fetotossiku.

Treddigh

FYLREVVY mhux indikat fit-treddigh.

Fertilità

FYLREVVY mhux indikat għal nisa li jistgħu johorġu tqal.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

FYLREVVY m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għall-medicina rrapportati f'nisa wara l-menopawsa li ma saritilhomx isterektomija b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni esposti għal estetrol flimkien ma' progesteron kienu jinkludu thaxxin endometrijali (>4 mm, 71.3%), emorraġija vaġinali (66.8%) u endometriju proliferattiv diżordinat (DPE - disordered proliferative endometrium) (5.4%). L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti oħra għall-medicina rrapportati f'nisa b'utru jew mingħajru kienu sensitività fis-sider (8.7%) u uġiġh fis-sider (5.6%). Minbarra r-reazzjonijiet avversi għall-medicina relatati mal-utru, ma kien hemm l-ebda differenza oħra fil-profil tas-sigurtà f'nisa b'utru jew mingħajru.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina

Is-sigurtà ta' estetrol giet ivvalutata fi prova klinika waħda ta' fażi 2 u żewġ provi kliniċi ta' fażi 3 (Prova 1 u Prova 2) li inkludew 2 606 mara wara l-menopawża (1 290 ġew ittrattati b'estetrol 14.2 mg jew 18.9 mg waħdu, 463 ġew ittrattati bi placebo u 853 b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni ġew ittrattati b'estetrol 18.9 mg kontinwament ikkombinat ma' P4 100 mg).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati waqt il-provi kliniċi huma elenkati fit-Tabella 1 u kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistema tal-organi. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Kandidiġaži vulvovaġinali	
Neoplazmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)		Leijomijoma tal-utru	
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament	

Disturbi vaskulari			Trombo-emboliżmu tal-vini
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh addominali fin-naha t'isfel ^a , Ugħigh addominali, Nefha addominali, Dardir, Stitikezza	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Urtikarja
Disturbi muskoluskeletrali u tat-tessut konnettiv		Ugħigh fl-estremitàjiet	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Emorraġija vaġinali ^b , Jeħxien l-endometriju	Endometriju proliferattiv diżordinat, Ugħigh fis-sider, Sensittività fis-sider, Ugħigh fil-bżieċel, Spażmu fl-utru, Tnixxija vaġinali, Ħakk vulvovaġinali	Iperplasija endometrijali, Polipi endometrijali ^c , Adenomijoži, Massa fis-sider ^d , Nefha fis-sider ^e , Ċesti fl-ovarji,
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Astenja	Nefha periferali
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż	

^a Jinkludi ugħigh pelviku

^b Tinkludi emorraġija fl-utru u fsada intermestrwali

^c Jinkludi polipi ċervikali u polipi fl-utru

^d Jinkludi tumor Phyllodes, ċisti fis-sider, sken tas-sider anormali

^e Jinkludi tkabbir tas-sider, kongestjoni tat-tessut fis-sider

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riskju tal-kanċer tas-sider

- Riskju sa darbtejn akbar li jiġi dijanjostikat kanċer tas-sider huwa rappurtat f'nisa li jieħdu terapija kkombinata ta' estrogeni-proġestogeni għal aktar minn 5 snin.
- Ir-riskju akbar f'utenti ta' terapija b'estroġenu biss huwa aktar baxx minn dak osservat f'utenti ta' kombinazzjonijiet ta' estrogeni-proġestogeni.
- Il-livell ta' riskju jiddependi mit-tul tal-użu (ara sezzjoni 4.4).
- Stimuli tar-riskju assolut ibbażati fuq ir-riżultati tal-akbar prova randomised ikkontrollata bi placebo (l-istudju WHI) u l-akbar meta-analizi ta' studji epidemjoloġiċi prospettivi huma ppreżentati.

L-akbar meta-analizi ta' studji epidemjoloġiċi prospettivi

Riskju addizzjonali stmat ta' kanċer tas-sider wara 5 snin ta' użu f'nisa b'BMI ta' 27 (kg/m²)

Età fil-bidu tal-HRT (snin)	Inċidenza għal kull 1 000 li qatt ma użaw l-HRT fuq perjodu ta' 5 snin (50-54 sena)*	Proporzjon tar-riskju	Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT wara 5 snin
HRT bl-estroġenu biss			
50	13.3	1.2	2.7
Estroġenu-proġestogeni kkombinati			
50	13.3	1.6	8.0

*Meħud mir-rati ta' incidenza fil-linja bażi fl-Ingilterra fl-2015 f'nisa b'BMI = 27 (kg/m²)

Nota: Peress li l-incidenza tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, l-għadd ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider se jinbidel ukoll proporzjonalment.

Riskju addizzjonali stmat ta' kanċer tas-sider wara 10 snin ta' użu f'nisa b'BMI ta' 27 (kg/m²)

Età fil-bidu tal-HRT (snin)	Inċidenza għal kull 1 000 li qatt ma użaw l-HRT fuq perjodu ta' 10 snin (50-59 sena)*	Proporzjon tar-riskju	Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT wara 10 snin
HRT bl-estrogenu biss			
50	26.6	1.3	7.1
Estrogenu-progjestogenu kkombinati			
50	26.6	1.8	20.8

*Mehud mir-rati ta' incidenza fil-linja bażi fl-Ingilterra fl-2015 f'nisa b'BMI = 27 (kg/m²)

Nota: Peress li l-incidenza tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, l-għadd ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider se jinbidel ukoll proporzjonalment.

Studji tal-WHI tal-Istati Uniti - riskju addizzjonali ta' kanċer tas-sider wara 5 snin ta' użu

Firxa tal-età (snin)	Inċidenza għal kull 1 000 mara fil-fergħa tal-placebo wara 5 snin	Proporzjon ta' riskju & CI ta' 95%	Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT wara 5 snin (CI ta' 95%)
CEE estrogenu biss			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogenu u progjestogen ‡			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

* L-istudju WHI f'nisa mingħajr utru, li ma wera l-ebda żieda fir-riskju ta' kanċer tas-sider

‡Meta l-analiżi kienet ristretta għal nisa li ma kinux użaw HRT qabel l-istudju, ma kien hemm l-ebda żieda fir-riskju apparenti matul l-ewwel 5 snin ta' kura: wara 5 snin ir-riskju kien oġġla milli f'dawk li ma kinux jużawha.

Riskju ta' kanċer endometrijali

- Nisa wara l-menopawża b'utru

Ir-riskju ta' kanċer endometrijali huwa madwar 5 minn kull 1 000 mara b'utru li ma jużawx HRT.

Fin-nisa b'utru, l-użu ta' HRT bl-estrogenu biss mhux rakkomandat għaliex iżid ir-riskju ta' kanċer endometrijali (ara sezzjoni 4.4).

Skont it-tul tal-użu tal-estrogenu biss u d-doża tal-estrogenu, iż-żieda fir-riskju ta' kanċer endometrijali fi studji epidemjoloġiċi varjat minn bejn 5 u 55 każ żejjed dijanjostikat f'kull 1 000 mara bejn l-etajiet ta' 50 u 65 sena.

Iż-żieda ta' progjestogen mat-terapija tal-estrogenu biss għal mill-inqas 12-il jum għal kull ċiklu tista' tipprevjeni dan ir-riskju miżjud. Fl-Istudju ta' Miljun Nisa, l-użu ta' hames snin ta' HRT ikkombinata (sekwenzjali jew kontinwa) ma ziedx ir-riskju ta' kanċer endometrijali (RR ta' 1.0 (0.8—1.2)).

Kanċer tal-ovarji

L-użu tal-HRT bl-estrogenu biss jew bl-estrogenu u l-progjestogen ikkombinati gie assoċjat ma' riskju kemxejn akbar li jiġi dijanjostikat kanċer tal-ovarji (ara sezzjoni 4.4).

Meta-analiżi minn 52 studju epidemjoloġiku rrapportat riskju akbar ta' kanċer tal-ovarji f'nisa li bħalissa jużaw l-HRT meta mqabbla ma' nisa li qatt ma użaw l-HRT (RR 1.43, CI ta' 95% 1.31—1.56). Għal nisa ta' bejn il-50 u l-54 sena li jiehdu 5 snin tal-HRT, dan jirriżulta f'madwar każ wiehed żejjed għal kull 2 000 utent. Fin-nisa ta' bejn il-50 u l-54 sena li mhumiex qed jiehdu l-HRT, madwar 2 nisa minn kull 2 000 se jiġu dijanjostikati b'kanċer tal-ovarji fuq perjodu ta' 5 snin.

Riskju ta' trombo-emboliżmu tal-vini

L-HRT hija assoċjata ma' riskju relattiv miżjud ta' 1.3—3 darbiet li tiżviluppa trombo-emboliżmu fil-vini (VTE), jiġifieri trombożi fil-vini fondi jew emboliżmu pulmonari. L-okkorrenza ta' avveniment bħal dan hija aktar probabbli fl-ewwel sena tal-użu tal-HRT (ara sezzjoni 4.4). Ir-riżultati tal-istudji tal-Inizjattiva tas-Saħħa tan-Nisa (WHI) huma ppreżentati hawnhekk:

Studji tal-WHI - riskju addizzjonali ta' VTE wara 5 snin ta' użu

Firxa tal-età (snin)	Inċidenza għal kull 1 000 mara fil-fergħa tal-placebo wara 5 snin	Proporzjon ta' riskju & CI ta' 95%	Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT
Estroġenu biss orali*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Estroġeni-proġestogeni kkombinati orali			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

*Studju f'nisja mingħajr utru

Riskju ta' mard tal-arterji koronarji

- Ir-riskju ta' mard tal-arterji koronarji jiżdied xi ftit f'dawk li jużaw l-HRT b'estroġeni u proġestogeni kkombinati li għandhom aktar minn 60 sena (ara sezzjoni 4.4).

Riskju ta' puplesija iskemika

- L-użu ta' terapija b'estroġenu biss u terapija b'estroġenu + proġestogen huwa assoċjat ma' riskju relattiv ta' puplesija iskemika sa 1.5 darbiet akbar. Ir-riskju ta' puplesija emorraġika ma jiżdiedx waqt l-użu tal-HRT.
- Dan ir-riskju relattiv ma jiddependix fuq l-età jew fuq it-tul tal-użu, iżda peress li r-riskju fil-linja bażi jiddependi ħafna fuq l-età, ir-riskju generali ta' puplesija f'nisja li jużaw HRT se jiżdied bl-età, ara sezzjoni 4.4.

Studji tal-WHI kkombinati - Riskju addizzjonali ta' puplesija iskemika* wara 5 snin ta' użu

Firxa tal-età (snin)	Inċidenza għal kull 1 000 mara fil-fergħa tal-placebo wara 5 snin	Proporzjon ta' riskju & CI ta' 95%	Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT wara 5 snin
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

*ma saret l-ebda distinzjoni bejn puplesija iskemika u emorraġika.

Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva ta' prodotti li fihom l-estroġenu jinkludu dardir, rimettar, sensitività fis-sider, sturdament, uġiġh fl-addome, hedla/ għeja u hrug ta' demm meta tieqaf tiehu l-mediċina. Abbażi ta' studji mwettqa b'doża waħda ta' 94.4 mg u dozi multipli ta' 37.8 mg estetrol, jistgħu jseħħu wkoll sintomi ta' sensitività fil-bżiežel u uġiġh pelviku.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku u t-trattament għandu jkun sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni sesswali u modulaturi tas-sistema ġenitali, estrogeni naturali u semisintetiċi, sempliċi, Kodiċi ATC: G03CA10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-ingredjent attiv, estetrol sintetiku, huwa kimikament u bijoloġikament identiku għal estetrol endoġenu li jiġi prodott waqt it-tqala mill-fwied tal-fetu uman.

Estetrol jissostitwixxi t-telf tal-produzzjoni tal-estrogeni f'nisa waqt il-menopawża u jtaffi s-sintomi tal-menopawża, inkluż il-VMS (vasomotor symptoms).

Tagħrif minn provi kliniċi

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' estetrol 14.2 mg u estetrol 18.9 mg ġew ivvalutati f'żewġ provi kliniċi multiċentriċi tal-fażi 3 (Prova 1 u Prova 2). Iż-żewġ provi kellhom żewġ partijiet: Il-Parti 1 (randomised, double-blind, ikkontrollata bi placebo) iffokat prinċipalment fuq l-effikaċja u l-Parti 2 (open-label, b'fergħa waħda) fuq is-sigurtà.

Serħan mis-sintomi ta' defićjenza ta' estrogeni

L-effikaċja ta' estetrol għas-serħan mill-VMS ġiet evalwata f'nisa wara l-menopawża b'VMS moderata sa severa fil-Parti 1 tal-Provi 1 u 2. B'kollox, 628 mara li saritilha isterektomija (li minnhom 419 ġew ittrattati b'estetrol 14.2 mg jew 18.9 mg u 209 ġew ittrattati bi placebo) u 591 mara li ma saritilhomx isterektomija (li minnhom 392 ġew ittrattati b'estetrol 14.2 mg jew 18.9 mg u 199 ġew ittrattati bi placebo) ġew randomised.

L-erba' punti aħharin koprimarji tal-effikaċja għaż-żewġ provi kienu l-bidla mil-linja bażi fil-frekwenza ta' kull ġimġha u s-severità medja tal-VMS moderata sa severa wara 4 ġimġhat u 12-il ġimġha.

Is-serħan mis-sintomi tal-menopawża nkiseb matul l-ewwel ftit ġimġhat ta' trattament u nżamm matul il-perjodu ta' trattament.

Fiż-żewġ provi kliniċi pivotali, li inkludew nisa li ma saritilhomx isterektomija b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħhar mestrwazzjoni u nisa li saritilhom isterektomija, dożi orali ta' darba kuljum ta' estetrol 14.2 mg u estetrol 18.9 mg urew tnaqqis statistikament sinifikanti fil-frekwenza ta' kull ġimġha tal-VMS moderata sa severa wara 4 ġimġhat meta mqabbla mal-placebo. It-tnaqqis statistikament sinifikanti nżamm wara 12-il ġimġha ta' kura.

Dożi orali ta' darba kuljum ta' estetrol 18.9 mg urew tnaqqis statistikament sinifikanti fis-severità tal-VMS moderata sa severa wara 4 ġimġhat u 12-il ġimġha meta mqabbla mal-placebo. Tnaqqis statistikament sinifikanti fis-severità tal-VMS ġie osservat ukoll b'estetrol 14.2 mg fiż-żewġ punti ta' żmien fil-Prova 1 iżda mhux fil-Prova 2.

Ir-riżultati (analizi post-hoc) tal-bidla fil-frekwenza ta' kull ġimġha u s-severità medja tal-VMS moderata sa severa mill-Prova 1 Parti 1 u l-Prova 2 Parti 1 huma ppreżentati fit-Tabella 2 għal estetrol 14.2 mg u t-Tabella 3 għal estetrol 18.9 mg.

Tabella 2: Effett ta' estetrol 14.2 mg fuq il-frekwenza ta' kull ġimġha u s-severità medja ta' VMS moderata sa severa fil-ġimġha 4 u l-ġimġha 12 – Nisa li ma saritilhomx isterektomija

b' mill-inqas 12-il xahar mill-ahhar mestrwazzjoni u nisa li saritilhom isterektomija (Prova 1, Parti 1 u Prova 2, Parti 1)

Parametru	Prova 1, Parti 1		Prova 2, Parti 1	
	Estetrol 14.2 mg	Placebo	Estetrol 14.2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
Frekwenza ta' VMS				
Linja Baži				
Medja (SD)	78.54 (37.832)	76.87 (35.327)	80.32 (51.991)	79.67 (41.013)
Bidla mil-linja baži sa ġimgha 4				
Medja LS (SE)	-43.31 (2.984)	-32.17 (3.103)	-42.09 (2.736)	-32.38 (2.801)
Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-11.14 (4.299)	-	-9.71 (3.916)	-
CI ta' 95%	(-20.64, -1.65)	-	(-18.36, -1.05)	-
valur p kontra placebo	0.0181	-	0.0249	-
Bidla mil-linja baži sa ġimgha 12				
Medja LS (SE)	-59.33 (3.098)	-41.81 (3.238)	-58.34 (2.806)	-45.01 (2.916)
Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-17.52 (4.475)	-	-13.32 (4.047)	-
CI ta' 95%	(-27.41, -7.64)	-	(-22.26, -4.38)	-
valur p kontra placebo	0.0002	-	0.0020	-
Severità tal-VMS				
Linja Baži				
Medja (SD)	2.43 (0.280)	2.38 (0.270)	2.46 (0.284)	2.47 (0.236)
Bidla mil-linja baži sa ġimgha 4				
Medja LS (SE)	-0.65 (0.071)	-0.37 (0.073)	-0.42 (0.063)	-0.35 (0.065)
Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-0.29 (0.102)	-	-0.08 (0.091)	-
CI ta' 95%	(-0.51, -0.06)	-	(-0.28, 0.12)	-
valur p kontra placebo	0.0096	-	0.5901	-
Bidla mil-linja baži sa ġimgha 12				
Medja LS (SE)	-1.25 (0.074)	-0.71 (0.077)	-0.73 (0.066)	-0.69 (0.068)
Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-0.54 (0.107)	-	-0.04 (0.095)	-
CI ta' 95%	(-0.78, -0.30)	-	(-0.25, 0.17)	-
valur p kontra placebo	<0.0001	-	0.8533	-

CI: intervall ta' kunfidenza; Medja LS: bidla medja tal-inqas kwadri mil-linja baži stmata minn mudell MMRM; MMRM: Mudell b'Effetti Mhallta ghal Kejl Ripetut; SD: devjazzjoni standard; SE: zball standard

Tabella 3: Effett ta' estetrol 18.9 mg fuq il-frekwenza ta' kull ġimgha u s-severità medja ta' VMS moderata sa severa fil-ġimgha 4 u l-ġimgha 12 – Nisa li ma saritilhomx isterektomija b' mill-inqas 12-il xahar mill-ahhar mestrwazzjoni u nisa li saritilhom isterektomija (Prova 1, Parti 1 u Prova 2, Parti 1)

Parametru	Prova 1, Parti 1		Prova 2, Parti 1	
	Estetrol 18.9 mg	Placebo	Estetrol 18.9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
Frekwenza ta' VMS				
Linja Baži				
Medja (SD)	82.32 (50.093)	76.87 (35.327)	79.69 (50.816)	79.67 (41.013)
Bidla mil-linja baži sa ġimgha 4				
Medja LS (SE)	-48.45 (2.852)	-32.17 (3.103)	-42.83 (2.699)	-32.38 (2.801)

Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-16.28 (4.219)	-	-10.44 (3.889)	-
CI ta' 95%	(-25.60, -6.96)	-	(-19.04, -1.85)	-
valur p kontra placebo	0.0002	-	0.0138	-
Bidla mil-linja baži sa ġimgħa 12				
Medja LS (SE)	-64.46 (2.984)	-41.81 (3.238)	-60.61 (2.789)	-45.01 (2.916)
Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-22.65 (4.408)	-	-15.59 (4.035)	-
CI ta' 95%	(-32.39, -12.92)	-	(-24.51, -6.67)	-
valur p kontra placebo	<0.0001	-	0.0002	-
Severità tal-VMS				
Linja Baži				
Medja (SD)	2.40 (0.273)	2.38 (0.270)	2.47 (0.223)	2.47 (0.236)
Bidla mil-linja baži sa ġimgħa 4				
Medja LS (SE)	-0.69 (0.068)	-0.37 (0.073)	-0.61 (0.063)	-0.35 (0.065)
Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-0.33 (0.100)	-	-0.26 (0.090)	-
CI ta' 95%	(-0.55, -0.10)	-	(-0.46, -0.06)	-
valur p kontra placebo	0.0022	-	0.0075	-
Bidla mil-linja baži sa ġimgħa 12				
Medja LS (SE)	-1.36 (0.072)	-0.71 (0.077)	-1.12 (0.066)	-0.69 (0.068)
Differenza Medja LS vs. placebo (SE)	-0.65 (0.106)	-	-0.43 (0.095)	-
CI ta' 95%	(-0.89, -0.42)	-	(-0.64, -0.22)	-
valur p kontra placebo	<0.0001	-	<0.0001	-

CI: intervall ta' kunfidenza; Medja LS: bidla medja tal-inqas kwadri mil-linja baži stmata minn mudell MMRM; MMRM: Mudell b'Effetti Mhallta għal Kejl Ripetut; SD: devjazzjoni standard; SE: żball standard

Sigurtà endometrijali

Is-sigurtà endometrijali ta' estetrol 18.9 mg, ikkombinat kontinwament ma' P4 100 mg, ġiet evalwata fi 346 mara wara l-menopawża li ma saritilhomx isterektomija fi prova miftuħa ta' sena (Prova 1 Parti 2), li minnhom 325 kellhom bijopsija endometrijali evalwabbli wara sena. Fis-sottopopolazzjoni ta' nisa b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni, is-sigurtà endometrijali ġiet evalwata fi 316-il mara, li minnhom 298 kellhom bijopsija endometrijali evalwabbli wara sena.

Matul il-prova klinika, il-valutazzjonijiet tal-bijopsiji endometrijali meħuda fi żmien 12-il xahar jew meta twaqqfet il-prova b'mod bikri żvelaw każ wiehed ta' iperplejżja endometrijali mingħajr atipija, l-ebda każ ta' iperplejżja endometrijali b'atipija u l-ebda kanċer endometrijali (N=1/325, 0.3%; CI ta' 95% CI b'żewġ naħat: 0.0 - 1.7%). Fl-analiżi post-hoc tas-sottopopolazzjoni ta' nisa li ma saritilhomx isterektomija b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni (n=298), l-istima ta' punt kienet ta' 0.3% (CI ta' 95% b'żewġ naħat: 0.0 - 1.9%).

Xejriet tal-fsada

Fil-Prova 1 Parti 2, 853 mara li ma saritilhomx isterektomija b'mill-inqas 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni rċeview estetrol 18.9 mg ma' P4 100 mg kontinwament għal massimu ta' 53 ġimgħa. Nuqqas ta' fsada jew taqtir ħafif ta' demm waqt il-kura deherkien osservat f'37.8% tan-nisa matul ix-xhur 10-12 tat-ttrattament. Fsada u/jew taqtir ħafif ta' demm kien osservat f'77.2% tan-nisa matul l-ewwel tliet xhur tat-ttrattament u f'62.2% matul ix-xhur 10-12 tat-ttrattament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Estetrol jiġi assorbit malajr wara l-ingestjoni. Wara t-tehid ta' estetrol f'dozi ta' 14.2 mg u 18.9 mg fil-formulazzjoni ta' pilloli, il-koncentrazzjonijiet massimi medji fil-plażma ta' 17.9 ng/mL u 17.3-20.75 ng/mL, rispettivament, jintlaħqu 0.47-0.63 sigħat wara ingestjoni waħda. Il-livell ta' esponiment għal estetrol huwa simili irrispettivament mill-konsum tal-ikel. Il-koncentrazzjoni massima osservata fil-plażma (C_{max}) ta' estetrol titnaqqas b'madwar 50% wara li jittiehed l-ikel. L-ogħla koncentrazzjoni ta' estetrol tintlaħaq aktar malajr f'kundizzjonijiet ta' sawm milli f'kundizzjonijiet mitmugħa (hin medjan tal-ogħla koncentrazzjoni osservata fil-plażma (T_{max}) 0.5 sigħat f'kundizzjonijiet ta' sawm meta mqabbel ma' siegħa f'kundizzjonijiet mitmugħa).

Abbażi tar-risultati tal-istudju tal-bilanċ tal-massa, il-bijodisponibilità ta' estetrol ġiet stmata għal mill-inqas 69%.

Wara dozi multipli ta' estetrol 14.2 mg meħuda darba kuljum għal 14-il jum, it- $T_{max,ss}$ medjan huwa ta' madwar 0.5 sigħat. L-istat fiss jintlaħaq wara 6 sa 8 ijiem. F'istat fiss, is- C_{max} , il-koncentrazzjoni medja u l-koncentrazzjoni minima (livell minimu) huma 16.69 ng/mL, 3.08 ng/mL u 1.42 ng/mL, rispettivament.

Wara dozi multipli ta' estetrol 18.9 mg meħuda darba kuljum għal 8-il jum, it- $T_{max,ss}$ medjan huwa ta' madwar 0.5 sigħat. L-istat fiss jintlaħaq wara 6 sa 8 ijiem. F'istat fiss, is- C_{max} , il-koncentrazzjoni medja u l-koncentrazzjoni minima (livell minimu) huma 19.6 ng/mL, 3.50 ng/mL u 1.59 ng/mL, rispettivament.

Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' estetrol hija kkaratterizzata minn fażi ta' distribuzzjoni rapida; dan huwa distribwit u probabbilment assorbit mill-ġdid permezz ta' ċikli enteroepatici matul l-ewwel 18-il siegħa wara t-tehid orali. Il-volum ta' distribuzzjoni determinat wara l-għoti orali ta' doża waħda ta' 14.2 mg kien għoli, li jindika li estetrol huwa distribwit b'mod wiesa' fit-tessuti.

Estetrol ma jehilx ma' SHBG. Estetrol wera rbit moderat mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (45.5% sa 50.4%). Estetrol huwa mqassam b'mod indaq bejn iċ-ċelloli ħomor tad-demem u l-plażma.

Studji *in vitro* indikaw li l-estetrol huwa substrat tat-trasportaturi ta' P-glikoproteina (P-gp) u l-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein). L-għoti flimkien ta' mediċini li jaffettwaw l-attività ta' P-gp u BCRP madankollu x'aktarx ma jirriżultax f'interazzjoni tal-mediċina klinikament rilevanti ma' estetrol.

Bijotrasformazzjoni

Wara għoti orali, estetrol jgħaddi minn metabolizmu estensiv tal-faży 2 biex jiffirma konjugati ta' glukuronide u sulfat. Iż-żewġ metaboliti ewlenin estetrol-3-glucuronide u estetrol-16-glucuronide għandhom attività estrogenika negligibbli. UGT2B7 hija l-isoforma dominanti tal-UGT involuta fil-bijotrasformazzjoni ta' estetrol fi glukuronide dirett. Estetrol jgħaddi minn sulfazzjoni, l-aktar permezz ta' sulfotrasferazi tal-estrogenu speċifiku (SULT1E1).

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' estetrol kienet osservata li kienet madwar 24 siegħa taħt kondizzjonijiet ta' stat fiss.

Wara l-għoti ta' soluzzjoni orali waħda ta' 15 mg [^{14}C]-estetrol, madwar 69% tar-radjuattività totali li ġiet irkuprata nstabet fl-awrina u 21.9% fl-ippurġar.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-livelli ta' estetrol fil-plażma ma jurux xi devjazzjoni rilevanti mill-proporzjonalità għad-doża fuq medda ta' doża minn 4.7 mg sa 94.4 mg (doża waħda).

Kundizzjonijiet ta' stat fiss

L-istat fiss jintlaħaq wara 6 sa 8 ijiem. Wara amministrazzjoni orali ripetuta ta' estetrol 14.2 mg jew 18.9 mg darba kuljum, il-koncentrazzjonijiet massimi ta' estetrol fil-plażma huma madwar 16.69 ng/mL u 19.60 ng/mL, rispettivament, u jintlaħqu 0.18-2 sigħat wara d-doża għ. Il-koncentrazzjonijiet medji fil-plażma huma 3.08 ng/mL u 3.50 ng/mL, rispettivament. L-akkumulazzjoni hija limitata ħafna bl-erja taħt il-kurva (AUC - area under the curve) ta' kuljum fi stat fiss li hija 60% akbar milli wara doża waħda u l-ebda żieda osservata fis- C_{max} .

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Sar studju b'doża orali waħda ta' estetrol 18.9 mg li ngħatat lil individwi nisa b'funzjoni tal-fwied normali, indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh klassi A), indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh klassi B) u indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh klassi C).

Ir-riżultati juru li l-proporzjonijiet tas- C_{max} u l- AUC_{inf} għal estetrol kienu ~1.7 darbiet u ~1.1 darbiet, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif kontra individwi b'funzjoni tal-fwied normali, ~1.9 darbiet u ~1 darba, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat kontra individwi b'funzjoni tal-fwied normali u ~5.4 darbiet u ~1.9 darbiet, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever kontra individwi b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Sar studju biex jiġi evalwat l-effett ta' mard tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' estetrol b'doża orali waħda ta' estetrol 18.9 mg mogħtija lil individwi nisa b'funzjoni tal-kliewi normali, indeboliment tal-kliewi ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari assoluta (GFR - absolute glomerular filtration rate - ≥ 60 sa < 90 mL/min), indeboliment tal-kliewi moderat (GFR ≥ 30 sa < 60 mL/min) u indeboliment tal-kliewi sever (GFR < 30 mL/min).

Is- C_{max} u l- AUC_{inf} għal estetrol kienu ~1.1 darbiet u ~1.7 darbiet, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif kontra individwi b'funzjoni tal-kliewi normali; ~1.8 darbiet u ~2.3 darbiet, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat kontra individwi b'funzjoni tal-kliewi normali u ~1.5 darbiet u ~2.3 darbiet, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever kontra individwi b'funzjoni tal-kliewi normali.

It-tneħħija mill-kliewi (CL_r) tnaqqset b'20% fil-grupp b'indeboliment tal-kliewi ħafif, 40% fil-grupp b'indeboliment tal-kliewi moderat u 71% fil-grupp b'indeboliment tal-kliewi sever meta mqabbel mal-grupp b'funzjoni tal-kliewi normali.

Ir-riżultati tal-istudju jindikaw li ż-żieda fl-esponiment ta' estetrol fil-plażma f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat u sever meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali tista' tkun ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Gruppi etniċi

Ma għet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' estetrol bejn nisa Ġappuniżi u Kawkasi wara għoti ta' doża waħda ta' estetrol 14.2 mg.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji fuq l-effett tossiku minn dozi ripetuti b'estetrol indikaw effetti estrogeniċi mistennija.

B'mod partikolari, studji dwar it-tossicità riproduttiva żvelaw effetti embrijoniċi u fetotossici fl-animali li huma kkunsidrati bħala speċifiċi għall-ispeċi.

Estetrol mhux meqjus bħala ġenotossiku. Madankollu, huwa magħruf li minhabba l-azzjoni ormonali tagħhom, l-isterojdi sesswali jistgħu jippromwovu t-tkabbir ta' ċerti tessuti u tumuri dipendenti fuq l-ormoni.

Studji dwar il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li estetrol jista' jkun ta' riskju għall-ambjent akkwatiku u għall-kompartiment tal-ilma ta' taħt l-art.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Sodium starch glycolate

Maize starch

Povidone K30

Magnesium stearate (E572)

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talc (E553b)

Żejt taż-żerriegħa tal-qoton, idroġenat

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-PVC trasparenti/tal-aluminju li fiha 28 pillola miksija b'rita f'kartuna b'kaxxetta żgħira għall-ħżin tat-tip etui.

Daqsijiet tal-pakketti

28, 84 jew 168 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

FYLREVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Il-Germanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

FYLREVVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita
estetrol

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 14.2 mg estetrol (bhala estetrol monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

FYLREVY 14.2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

FYLREVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita
estetrol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KAXXETTA GHALL-HŻIN TAT-TIP ETUI
KAXXETTA GHALL-HŻIN TAT-TIP ETUI**

Fylrevy

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

FYLREVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita
estetrol

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 18.9 mg estetrol (bhala estetrol monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

FYLREVY 18.9 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

FYLREVVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita
estetrol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KAXXETTA GHALL-HŻIN TAT-TIP ETUI
KAXXETTA GHALL-HŻIN TAT-TIP ETUI**

Fylrevy

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

FYLREVVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita
FYLREVVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita
estetrol

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti Tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu FYLREVVY u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu FYLREVVY
3. Kif għandek tiehu FYLREVVY
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen FYLREVVY
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu FYLREVVY u għalxiex jintuża

FYLREVVY huwa terapija ta' Sostituzzjoni tal-Ormoni (HRT - hormone replacement therapy). Dan fih l-ormon estroġenu naturali, estetrol. FYLREVVY jintuża f':

- nisa wara l-menopawża li tneħħilhom l-utru (il-ġuf) tagħhom (saritilhom isterektomija) u;
- nisa wara l-menopawża b'utru intatt (ma saritilhomx isterektomija) u li ma kellhomx ċiklu mestrwali naturali għal mill-inqas 12-il xahar.

Serhan mis-sintomi li jsehħu wara l-menopawża

Matul il-menopawża, l-ammont ta' estroġenu prodott minn ġisem il-mara jonqos. Dan jista' jikkawża sintomi bħal sħana fil-wieċ, fl-għonq u fis-sider ("fwawar"). FYLREVVY itaffi dawn is-sintomi wara l-menopawża. Int se tingħata FYLREVVY biss jekk is-sintomi tiegħek ifixklu serjament il-ħajja ta' kuljum tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu FYLREVVY

L-istorja medika u check-ups regolari

L-użu tal-HRT iġorr miegħu riskji li jeħtieġ li jiġu kkunsidrati meta tiddeċiedi jekk tibdiex tehodha jew jekk tkompli tehodha.

L-esperjenza fit-trattament ta' nisa b' menopawża prematura (minħabba insuffiċjenza tal-ovarji jew kirurgija) hija limitata. Jekk għandek menopawża prematura, ir-riskji tal-użu tal-HRT jistgħu jkunu differenti. Jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.

Qabel ma tibda (jew terġa' tibda) l-HRT, it-tabib tiegħek se jistaqsiq dwar l-istorja medika tiegħek u tal-familja tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmillek eżami fiżiku. Dan jista' jinkludi eżami tas-sider tiegħek u/jew eżami intern, jekk meħtieġ.

Ladarba tkun bdejt tiegħu FYLREVY, għandek tara lit-tabib tiegħek għal check-ups regolari (mill-inqas darba fis-sena). F'dawn il-check-ups, iddiskuti mat-tabib tiegħek il-benefiċċji u r-riskji li tkompli b'FYLREVY.

Mur għal skrinjar regolari tas-sider, kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Tihux FYLREVY

Jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik. Jekk m'intix ċerta dwar xi wieħed mill-punti t'hawn taħt, **kellem lit-tabib tiegħek** qabel ma tiegħu FYLREVY.

Tużax FYLREVY:

- Jekk inti **allergika** (tbat minn sensittività eċċessiva) għal **estetrol** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- Jekk għandek jew kellek **kancer tas-sider** jew jekk hemm suspett li għandek;
- Jekk għandek **kancer li huwa sensittiv għall-estrogeni**, bħal kancer fit-tessut li jiksi l-utru (l-endometriju) jew jekk hemm suspett li għandek;
- Jekk għandek xi **fsada vaġinali minghajr spjegazzjoni**;
- Jekk għandek **tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-utru** li mhux qed jiġi ttrattat;
- Jekk għandek jew qatt kellek xi **embolu tad-demem ġo vina** (trombozi), bħal fis-saqajn (trombozi tal-vini fondi) jew fil-pulmun (embolizmu pulmonari);
- Jekk għandek **disturb tal-koagulazzjoni tad-demem** (bħal defiċjenza ta' proteina C, proteina S jew antitrombina);
- Jekk għandek jew reċentement kellek marda kkawżata minn emboli tad-demem fl-arterji, bħal **attakk tal-qalb, puplesija jew angina**;
- Jekk għandek jew kellek **marda tal-fwied** u t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied tiegħek ma gewx lura għan-normal;
- Jekk għandek problema rari tad-demem jisimha "porfirja" li tiġi mghoddija fil-familja (intirtet).

Jekk xi waħda mill-kundizzjonijiet ta' hawn fuq tidher għall-ewwel darba waqt li qed tiegħu FYLREVY, ieqaf tiegħu minnufih u kkonsulta lit-tabib tiegħek immedjatament.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża FYLREVY.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek xi waħda mill-problemi li ġejjin, qabel tibda l-kura, għax dawn jistgħu jerġgħu lura jew jaggravaw waqt il-kura b'FYLREVY. Jekk iva, għandek tara lit-tabib tiegħek aktar spiss għal check-ups:

- fibrojdi ġewwa l-utru tiegħek;
- tkabbir tat-tessut li jiksi l-ġuf barra l-ġuf tiegħek (endometrijosi) jew storja ta' tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-ġuf (iperplejżja endometrijali);
- riskju akbar li tiżviluppa emboli tad-demem (ara "Emboli tad-demem f'vina (trombozi)");
- riskju akbar li tiżviluppa kancer sensittiv għall-estrogeni (bħal li jkollok omm, oħt jew nanna li kellha kancer tas-sider);
- pressjoni tad-demem għolja;
- disturb tal-fwied, bħal tumor beninn tal-fwied;
- dijabete;
- ġebel fil-marrara;
- emigranja jew uġiġ ta' ras qawwi;
- marda tas-sistema immunitarja li taffettwa ħafna organi tal-ġisem (lupus eritematosu sistemiku, SLE);
- epilessija;
- aźma;
- marda li taffettwa t-tanbur tal-widna u s-smiġħ (otosklerozi);

- livell għoli hafna ta' xaħam fid-demmm tiegħek (trigliceridi);
- zamma ta' fluwidi minħabba problemi kardijaċi jew tal-kliwi;
- anġjoedema ereditarja u akkwistata.

Ieqaf tieħu FYLREVVY u ara tabib minnufih

Jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin meta tieħu l-HRT:

- kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet imsemmija fis-sezzjoni 'TIHUX FYLREVVY';
 - il-ġilda tiegħek jew l-abjad tal-għajnejn jisfaru (suffejra). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' marda tal-fwied;
 - wiċċ, ilsien u/jew gerżuma minfuħin u/jew diffikultà biex tibra' jew horriqija, flimkien ma' diffikultà biex tieħu n-nifs li jissuġġerixxu anġjoedema;
 - zieda kbira fil-pessjoni tad-demmm tiegħek (is-sintomi jistgħu jkunu uġiġħ ta' ras, għeja, sturdament);
 - uġiġħ ta' ras simili għall-emigranja li jiġri għall-ewwel darba;
 - jekk toħroġ tqila;
 - jekk tinnota sinjali ta' embolu tad-demmm, bħal:
 - nefħa u ħmura bl-uġiġħ fir-riglejn;
 - uġiġħ f'daqqa fis-sider;
 - diffikultà biex tieħu n-nifs;
- Għal aktar informazzjoni, ara 'Emboli tad-demmm f'vina (trombozi)'

Nota: FYLREVVY mhuwiex kontraċettiv. Jekk għaddew inqas minn 12-il xahar mill-aħħar mestrwazzjoni tiegħek jew għandek inqas minn 50 sena, xorta jista' jkollok bżonn tuża kontraċezzjoni addizzjonali biex tevita t-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek għal parir.

HRT u kanċer

Tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-utru (iperplejżja endometrijali) u kanċer tat-tessut li jiksi l-utru (kanċer endometrijali)

Li tieħu l-HRT bl-estrogeni biss se jżid ir-riskju ta' tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-utru (iperplejżja endometrijali) u kanċer tat-tessut li jiksi l-utru (kanċer endometrijali).

Li tieħu proġestogen flimkien mal-estrogeni għal mill-inqas 12-il jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum jipproteġik minn dan ir-riskju żejjed. Għalhekk, it-tabib tiegħek se jiktiblek proġestogen separatament jekk għad għandek il-ġuf tiegħek. Jekk il-ġuf tiegħek tneħħa (isterekdomija), iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tieħu dan il-prodott b' mod sigur mingħajr proġestogen.

Fin-nisa li għad għandhom ġuf u li mhumiex qed jieħdu l-HRT, bħala medja, 5 minn kull 1 000 se jiġu dijanjostikati b'kanċer endometrijali bejn l-etajiet ta' 50 u 65.

Għal nisa ta' bejn 50 u 65 sena li għad għandhom ġuf u li jieħdu l-HRT bl-estrogeni biss, bejn 10 u 60 mara minn kull 1 000 se jiġu dijanjostikati b'kanċer endometrijali (jiġifieri bejn 5 u 55 każ żejjed), skont id-doża u għal kemm żmien tittieħdet.

FYLREVVY fih doża oġhla ta' estrogeni minn prodotti oħra tal-HRT bl-estrogeni biss. Ir-riskju ta' kanċer endometrijali meta jintuża flimkien ma' proġestogen mhux magħruf.

Kanċer tas-sider

L-evidenza turi li t-tehid ta' HRT kombinata bl-estrogeni-proġestogeni u/jew bl-estrogeni biss iżid ir-riskju ta' kanċer tas-sider. Ir-riskju żejjed jiddependi fuq kemm żmien tuża l-HRT. Ir-riskju addizzjonali jsir ċar fi żmien 3 snin ta' użu. Wara li twaqqaf l-HRT, ir-riskju żejjed jonqos maż-żmien, iżda r-riskju jista' jippersisti għal 10 snin jew aktar jekk tkun ilek tuża l-HRT għal aktar minn 5 snin.

Qabbal

Nisa ta' bejn il-50 u l-54 sena li mhumiex qed jieħdu l-HRT, bħala medja, 13 sa 17 minn kull 1 000 se jiġu dijanjostikati bil-kanċer tas-sider fuq perjodu ta' 5 snin.

Għal nisa ta' 50 sena li jibdew jiehdu l-HRT bl-estrogeni biss għal 5 snin, se jkun hemm 16—17-il każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 0 sa 3 każijiet żejda).

Għal nisa ta' 50 sena li jibdew jiehdu l-HRT bl-estrogeni u l-progesteron għal 5 snin, se jkun hemm 21 każ f'1 000 utent (jiġifieri 4 sa 8 każijiet żejda).

Nisa ta' bejn il-50 u d-59 sena li mhumiex qed jiehdu l-HRT, bħala medja, 27 minn kull 1 000 se jiġu dijanjostikati bil-kanċer tas-sider fuq perjodu ta' 10 snin.

Għal nisa ta' 50 sena li jibdew jiehdu l-HRT bl-estrogeni biss għal 10 snin, se jkun hemm 34 każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 7 każijiet żejda).

Għal nisa ta' 50 sena li jibdew jiehdu l-HRT bl-estrogeni u l-progesteron għal 10 snin, se jkun hemm 48 każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 21 każ żejded).

Iċċekkja sidrek regolarment. Ara lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi bidliet bħal:

- hofer żgħar fil-ġilda;
- tibdil fil-beżżula;
- xi għoqod li tista' tara jew thoss;

Barra minn hekk, huwa rakkomandat li tiegħu sehem fi programmi ta' skrinjar b'mammografija meta jiġu offruti lilek. Għal skrinjar b'mammografija, huwa importanti li tinforma lill-infermier/professjonist tal-kura tas-saħħa li fil-fatt qed jiehu l-x-ray li qed tuża l-HRT, peress li din il-medicina tista' żżid id-densità tas-sider tiegħek li jista' jaffettwa r-riżultat tal-mammografija. Fejn id-densità tas-sider tiżdied, il-mammografija tista' ma tiskoprix l-għoqod kollha.

Kanċer tal-ovarji

Il-kanċer tal-ovarji huwa rari - hafna aktar rari mill-kanċer tas-sider. L-użu tal-HRT bl-estrogeni biss jew estrogeni u progesteron kkombinati gie assoċjat ma' riskju kemxejn akbar ta' kanċer tal-ovarji.

Ir-riskju ta' kanċer tal-ovarji jvarja skont l-età. Perezempju, f'nisa ta' bejn il-50 u l-54 sena li mhumiex qed jiehdu l-HRT, madwar 2 nisa minn kull 2 000 se jiġu dijanjostikati b'kanċer tal-ovarji fuq perjodu ta' 5 snin. Għan-nisa li ilhom jiehdu l-HRT għal 5 snin, se jkun hemm madwar 3 każijiet minn kull 2 000 utent (jiġifieri madwar każ wiehed żejded).

Effett tal-HRT fuq il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni

Emboli tad-demem f'vina (trombozi)

Ir-riskju ta' emboli tad-demem fil-vini huwa madwar 1.3 sa 3 darbiet ogħla f'dawk li jużaw l-HRT milli f'dawk li ma jużawhiex, speċjalment matul l-ewwel sena li jehduha.

Emboli tad-demem jistgħu jkunu serji, u jekk wiehed jivvjaġġa lejn il-pulmun, jista' jikkawża uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, hass hażin jew saħansitra mewt.

Int aktar probabbli li jkollok embolu tad-demem fil-vini tiegħek hekk kif tikber fl-età u jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik. Informa lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn is-sitwazzjonijiet tapplika għalik:

- ma tistax timxi għal żmien twil minhabba kirurgija maġġuri, korriment jew mard (ara wkoll sezzjoni 3, Jekk teħtieġ kirurgija);
- għandek piż żejded serju (BMI >30 kg/m²);
- għandek xi problema bil-koagulazzjoni tad-demem li teħtieġ kura fit-tul b'medicina użata biex tipprevjeni l-emboli tad-demem;
- jekk xi hadd mill-qraba mill-qrib tiegħek qatt kellu embolu tad-demem fir-rigħel, fil-pulmun jew f'organu ieħor;
- għandek lupus eritematosu sistemiku (SLE - systemic lupus erythematosus);
- għandek kanċer;

Għal sinjali ta' embolu tad-demmm, ara "Ieqaf tiegħu FYLREVVY u ara tabib immedjament".

Qabbal

Meta wiehed iħares lejn nisa fil-ħamsinijiet tagħhom li mhumiex qed jieħdu l-HRT, bħala medja, fuq perjodu ta' 5 snin, 4 sa 7 minn kull 1 000 ikunu mistennija li jkollhom embolu tad-demmm fil-vini.

Għal nisa fil-ħamsinijiet tagħhom li ilhom jieħdu l-HRT bl-estrogeni-progestogeni għal aktar minn 5 snin, ikun hemm minn 9 sa 12-il każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 5 każijiet żejda).

Għal nisa fil-ħamsinijiet tagħhom li tneħħa l-ġuf tagħhom u ilhom jieħdu l-HRT bl-estrogeni biss għal aktar minn 5 snin, ikun hemm minn 5 sa 8 każijiet minn kull 1 000 utent (jiġifieri każ wiehed żejded).

Mard tal-qalb (attakk tal-qalb)

M'hemm l-ebda evidenza li l-HRT tipprevjeni attakk tal-qalb.

Nisa 'l fuq minn 60 sena li jużaw l-HRT bl-estrogeni u progestogen huma ftit aktar probabbli li jiżviluppaw mard tal-qalb minn dawk li ma jieħdu l-ebda HRT.

Għal nisa li tneħħa l-ġuf tagħhom u li qed jieħdu terapija bl-estrogeni biss, m'hemm l-ebda riskju akbar li jiżviluppaw mard tal-qalb.

Puplesija

Ir-riskju li jkollok puplesija huwa madwar 1.5 darbiet oġhla f'dawk li jużaw l-HRT milli f'dawk li ma jużawhiex. L-għadd ta' każijiet żejda ta' puplesija minħabba l-użu tal-HRT se jiżded bl-età.

Qabbal

Meta wiehed iħares lejn in-nisa fil-ħamsinijiet tagħhom li mhumiex qed jieħdu l-HRT, bħala medja, 8 minn kull 1 000 ikunu mistennija li jkollhom puplesija fuq perjodu ta' 5 snin. Għal nisa fil-ħamsinijiet tagħhom li qed jieħdu l-HRT, se jkun hemm 11-il każ minn kull 1 000 utent, fuq 5 snin (jiġifieri 3 każijiet żejda).

Kundizzjonijiet oħra

- L-HRT mhux se tipprevjeni t-telf tal-memorja. Hemm xi evidenza ta' riskju oġhla ta' telf tal-memorja f'nisa li jibdeu jużaw l-HRT wara l-età ta' 65 sena. Kellem lit-tabib tiegħek għal parir.

Tfal u adolexxenti

FYLREVVY m'għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u FYLREVVY

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra inklużi mediċini miksuba mingħajr riċetta, mediċini veġetali jew prodotti naturali oħra.

Xi mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' xi HRTs. FYLREVVY għandu potenzjal baxx li jinteragixxi ma' mediċini oħra.

L-HRT tista' taffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra:

- Mediċini għall-virus tal-Epatite C (HCV - Hepatitis C virus) (bħal reġimi kkombinati) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru; glecaprevir/pibrentasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir jistgħu jikkawżaw żidiet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm tal-funzjoni tal-fwied (żieda fl-enzima tal-fwied alanine aminotransferase (ALT)) f'nisa li jużaw CHCs li fihom ethinylestradiol. FYLREVVY fih estretol minflok ethinylestradiol. Mhux magħruf jekk tistax isseħħ żieda fl-enzima tal-fwied ALT meta FYLREVVY jintuża ma' dan ir-reġim ta' kombinazzjoni tal-HCV.

Testijiet tal-laboratorju

Jekk teħtieġ test tad-demmm, għid lit-tabib tiegħek jew lill-istaff tal-laboratorju li qed tieħu FYLREVVY, għax din il-medicina tista' taffettwa r-riżultati ta' xi testijiet.

FYLREVVY ma' ikel u xorb

FYLREVVY jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru, jekk meħtieġ, ma' ammont żgħir ta' ilma.

Tqala u treddigh

FYLREVVY huwa għall-użu f'nisa wara l-menopawża biss. Jekk tinqabad tqila, ieqaf tieħu FYLREVVY u kkuntattja lit-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

FYLREVVY m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

FYLREVVY fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu FYLREVVY

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib għandu jimmira li jagħtik l-inqas doża għall-inqas żmien meħtieġ biex ikollok serħan mis-sintomi.

F'nisa mingħajr utru (ġuf), għandu jintuża FYLREVVY 18.9 mg.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li din id-doża hija qawwija wisq jew mhux qawwija biżżejjed.

Hu pillola waħda kuljum bejn wieħed u iehor fl-istess hin, bi ftit ilma jekk meħtieġ. Huwa rakkomandat l-għoti kontinwu.

Nisa b'utru intatt jistgħu jesperjenzaw fsada vaginali irregolari jew taqtir ħafif tad-demmm waqt il-kura (telf minimu ta' demmm li jeħtieġ massimu ta' tampon wieħed) waqt li jkunu qed jieħdu FYLREVVY, l-aktar matul l-ewwel 3 xhur ta' kura. F'każ ta' fsada vaginali persistenti jew sinifikanti, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għad għandek utru, FYLREVVY għandu jittieħed flimkien ma' progestoġen kontinwament kif preskritt mit-tabib tiegħek.

Jekk tieħu FYLREVVY aktar milli suppost

M'hemm l-ebda rapport ta' riżultati serji ta' ħsara mit-teħid ta' wisq pilloli FYLREVVY.

Jekk tieħu diversi pilloli FYLREVVY f'daqqa, tista' thossok ma tiflaħx, tesperjenza uġiġh fin-naħa t'isfel tal-addome, uġiġh fil-bzieżel jew tirremetti jew tnixxi fsada mill-vagina.

Jekk ħadt wisq pilloli FYLREVVY jew tiskopri li xi tfal ħadu ftit minnhom, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.

Jekk tinsa tieħu FYLREVVY

Jekk insejt tieħu pillola fil-hin tas-soltu tiegħek, għandek teħodha mill-aktar fis possibbli. Jekk ikunu għaddew iżjed minn 12-il siegħa, tiħux il-pillola li nsejt tieħu u hu l-pillola li jmiss fil-hin tas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

Pilloli maqbuża jistgħu jżidu l-probabbiltà ta' mestrwazzjoni riżultat ta' intervalli fil-kura u taqtir hafif ta' demm waqt il-kura f'nisa b'utru.

Jekk tiegħaf tiehu FYLREVVY

Tista' tiegħaf tiehu FYLREVVY fi kwalunkwe hin. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħaf tiehu FYLREVVY.

Jekk għandek bżonn ta' operazzjoni

Jekk se tagħmel operazzjoni, għid lill-kirurgu li qed tiehu FYLREVVY. Jista' jkollok bżonn tiegħaf tiehu FYLREVVY madwar 4 sa 6 ġimgħat qabel l-operazzjoni biex tnaqqas ir-riskju ta' embolu tad-demm (ara sezzjoni 2, Emboli tad-demm fil-vini). Staqsi lit-tabib tiegħek meta tista' terġa' tibda tiehu FYLREVVY.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Il-mard li ġej ġie rrapportat b'mod aktar frekwenti f'nisa li jużaw l-HRT meta mqabbel ma' nisa li ma jużawx l-HRT:

- kanċer tas-sider;
- tkabbir anormali jew kanċer tat-tessut li jiksi l-utru (iperplejżja endometrijali jew kanċer);
- kanċer tal-ovarji;
- emboli tad-demm fil-vini tar-riglejn jew tal-pulmun (trombo-emboliżmu tal-vini);
- mard tal-qalb;
- puplesija;
- telf probabbli ta' memorja jekk l-HRT tinbeda wara l-età ta' 65 sena.

M'hemm l-ebda esperjenza bl-HRT li fiha estetrol.

Għal aktar informazzjoni dwar dawn l-effetti sekondarji, ara sezzjoni 2.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati waqt l-użu ta' FYLREVVY:

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- fsada vaġinali;
- tkabbir tat-tessut li jiksi l-utru (tkabbir tal-endometriju);

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- infezzjoni fungali vaġinali (kandidjażi);
- tkabbir mhux kanċeruż tal-ġuf (leijomijoma tal-utru);
- sturdament;
- uġiġh fin-naħa t'isfel taż-żaqq (addominali),
- uġiġh fiż-żaqq (addominali);
- nefha;
- dardir;
- stitikezza
- uġiġh fid-dirġajn jew fir-riglejn (uġiġh fl-estrematjet);
- tkabbir anormali tat-tessut li jiksi l-ġuf (endometriju proliferattiv diżordinat);
- uġiġh fis-sider;
- sider sensitiv;
- uġiġh fil-bżiezel;
- kontrazzjonijiet tal-ġuf;
- tnixxija vaġinali;
- ħakk fil-vulva jew fil-vaġina (prurite vulvovaġinali)

- gheja estrema (astenja);
- zieda fil-piż.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- emboli tad-demem li jagħmlu ħsara fil-vini pereżempju
 - f' sieq jew riġel (trombozi fil-vini fondi)
 - fil-pulmun (jiġifieri emboliżmu pulmonari)
- raxx tal-ġilda bil-ħakk (urtikarja);
- tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-utru (iperplejżja tal-endometriju);
- polipi (formazzjonijiet morbużi żgħar) fil-ġuf;
- it-tessut li jiksi l-utru (endometriju) jikber fis-saff tal-muskoli tal-ġuf (adenomijoz);
- għoqda fis-sider;
- sider minfuħ;
- borża ta' fluwidu fl-ovarji (ċesti fl-ovarji);
- nefha fid-dirġajn jew fir-riġlejn (nefha periferali).

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati b'HRTs oħra:

- mard tal-marrara;
- diversi disturbi tal-ġilda:
 - tibdil fil-kulur tal-ġilda speċjalment tal-wieċ jew tal-għonq magħruf bħala “garzi tat-tqala” (kloazma);
 - noduli ħomor fil-ġilda bl-uġiġħ (eritema nodosum);
 - raxx bil-ħmura jew feriti f'forma ta' mira (eritema multiforme).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen FYLREVV

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma teħtieġ l-ebda kundizzjonijiet speċjali ta' hażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih FYLREVV

- Is-sustanza attiva hija estetrol.

FYLREVV 14.2 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 14.2 mg estetrol (bħala estetrol monohydrate).

FYLREVV 18.9 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 18.9 mg estetrol (bħala estetrol monohydrate).

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: Lactose monohydrate, sodium starch glycolate (ara sezzjoni 2, 'FYLREVVY fih lactose u sodium'), maize starch, povidone K30, magnesium stearate (E572).
Kisja tal-pillola: Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talc (E553b), żejt taż-żerriegħa tal-qoton, idroġenat, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172).

Kif jidher FYLREVVY u l-kontenut tal-pakkett

FYLREVVY 14.2 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli miksija b'rita huma orangjo, b'dijametru ta' 6 mm, tonidi, bikonvessi b'forma ta' qatra imbuzzata fuq naħa waħda.

FYLREVVY 18.9 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli miksija b'rita huma sofor, b'dijametru ta' 6 mm, tonidi, bikonvessi b'forma ta' qatra imbuzzata fuq naħa waħda.

FYLREVVY huwa pprezentat ġo folji tal-PVC trasparenti/tal-aluminju li fihom 28 pillola miksija b'rita f'kartuna b'kaxxetta għall-ħżin tat-tip etui.

Daqsijiet tal-pakketti: 28, 84 jew 168 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ungerija

Manifattur

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ungerija

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.