

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FYLREVVY, 14,2 mg, tabletki powlekane
FYLREVVY, 18,9 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

FYLREVVY, 14,2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 14,2 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 42,9 mg laktozy jednowodnej.

FYLREVVY, 18,9 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 18,9 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 37,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

FYLREVVY, 14,2 mg, tabletki powlekane

Pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropki.

FYLREVVY, 18,9 mg, tabletki powlekane

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie, u których przeprowadzono histerektomię.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w przypadku objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie, z zachowaną macicą i po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniej miesiączki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

FYLREVVY jest produktem leczniczym zawierającym wyłącznie estrogen.

Dawkowanie

Jedną tabletkę należy przyjmować doustnie raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze, niezależnie od posiłków, w razie potrzeby popijając niewielką ilością wody.

Zaleca się ciągle stosowanie produktu leczniczego.

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów menopauzy należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

Kobiety z zachowaną macicą

Leczenie należy rozpocząć od produktu leczniczego FYLREVVY w dawce 14,2 mg. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi w postaci złagodzenia objawów dawkę można zwiększyć do 18,9 mg produktu leczniczego FYLREVVY.

Progesteragen zalecany do stosowania w skojarzeniu z estrogenem należy stosować w sposób ciągły.

Kobiety poddane histerektomii

Zalecana dawka powinna wynosić 18,9 mg produktu leczniczego FYLREVVY.

O ile nie stwierdzono wcześniej endometriozy, nie zaleca się podawania progestagenu u kobiet poddanych histerektomii.

Rozpoczęcie lub zmiana leczenia

U kobiet, które nie stosują HTZ, lub u kobiet, które zmieniają leczenie z HTZ zawierającej wyłącznie estrogen lub złożonej HTZ o ciągłym działaniu, leczenie można rozpocząć w dowolnym dogodnym dniu. U kobiet przechodzących z cyklicznego lub sekwencyjnego schematu HTZ leczenie należy rozpocząć następnego dnia po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

W przypadku pominięcia tabletki należy ją przyjąć jak najszybciej. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, należy kontynuować leczenie, przyjmując kolejną tabletkę, bez przyjmowania pominiętej tabletki.

Pominięcie tabletki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia śródcyklicznego lub plamienia u kobiet z zachowaną macicą.

Zaburzenia czynności wątroby

Estetrol jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do normy (patrz punkt 4.3).

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania estetrolu u kobiet z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie jest właściwe stosowanie estetrolu u dzieci i młodzieży we wskazaniu HTZ w przypadku objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności estetrolu u kobiet

rozpoczynających leczenie w wieku powyżej 65 lat.
Brak zaleceń dotyczących dawkowania dla tej grupy pacjentek.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi.
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium).
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Przebyta lub występująca obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Rozpoznane zaburzenia związane z trombofilią (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego).
- Ciężka choroba wątroby w wywiadzie, jeśli wyniki testów czynnościowych wątroby nie wróciły do wartości prawidłowych.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W kluczowym badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym wśród kobiet, których nie poddano histerektomii, a od ostatniej miesiączki upłynęło co najmniej 12 miesięcy, i które były leczone w sposób ciągły estetolem w dawce 18,9 mg w skojarzeniu z progesteronem (P4) w dawce 100 mg, odsetek krwawień z pochwy wyniósł 66,8%, a odsetek zaburzeń proliferacji endometrium wyniósł 5,4% (patrz również punkt 4.8). Można stosować większe dawki P4 lub inny progestagen wskazany do stosowania w połączeniu z leczeniem estrogenem, jednak dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji w skojarzeniu z estetolem nie są dostępne.

W leczeniu objawów menopauzy estetrol należy stosować wyłącznie, gdy mają one negatywny wpływ na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HZT można kontynuować, dopóki korzyści przewyższają ryzyko.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na mniejsze ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być korzystniejszy niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie i kontrola

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego. Badanie przedmiotowe (w tym badanie narządów miednicy i piersi) powinno być ukierunkowane na dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie okresowych badań kontrolnych, których rodzaj i częstość należy dostosować do indywidualnych potrzeb każdej pacjentki. Pacjentki powinny być poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi wymagają zgłoszenia lekarzowi lub pielęgniarce (patrz niżej „Rak piersi”). Badania, w tym odpowiednie badania obrazowe, np. mammografia, należy przeprowadzać zgodnie z aktualnie przyjętą praktyką badań przesiewowych, dostosowując je do indywidualnych potrzeb klinicznych pacjentki.

Stany wymagające nadzoru

Jeśli którykolwiek z niżej wymienionych stanów występuje u pacjentki obecnie, występował w przeszłości i (lub) nasilił się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka powinna być pod ścisłą obserwacją. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione schorzenia mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia estetrolem, w szczególności:

- mięśniaki gładkokomórkowe (mięśniaki macicy) lub endometrioza;
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowych lub bez powikłań naczyniowych;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- rozrost endometrium w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma oskrzelowa;
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania lub w przypadku wystąpienia:

- żółtaczkę lub pogorszenia czynności wątroby;
- znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi;
- pojawienia się migrenowych bólów głowy;
- ciąży.

Hiperplazja i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą długotrwałe przyjmowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium. Odnotowane zwiększenie ryzyka raka endometrium u kobiet stosujących wyłącznie estrogeny jest od 2 do 12 razy większe niż u kobiet niestosujących HTZ, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogeny (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia, podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze przez co najmniej 10 lat.

Zastosowanie dodatkowo progestagenu do ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej u kobiet, u których nie przeprowadzono histerektomii, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem wyłącznie estrogenowej HTZ.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia śródcykliczne lub plamienia. Jeśli krwawienia lub plamienia wystąpią w późniejszym czasie leczenia lub utrzymują się mimo zaprzestania leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę obejmującą np. biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

Stymulacja wyłącznie estrogenami może prowadzić do transformacji przedrakowej lub złośliwej w resztkowych ogniskach endometriozy. Dlatego też u kobiet, które przeszły histerektomię z powodu endometriozy, należy rozważyć dodanie progestagenów do estrogenowej terapii zastępczej, jeśli wiadomo, że istnieją u nich resztkowe ogniska endometriozy.

Rak piersi

Wszystkie dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ lub wyłącznie estrogenową HTZ, w zależności od czasu trwania HTZ.

Terapia estrogenowa

W badaniu WHI (ang. Women's Health Initiative) nie stwierdzono zwiększenia ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii i stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. W badaniach obserwacyjnych zgłaszano głównie niewielkie zwiększenie ryzyka raka piersi, które jest istotnie mniejsze niż u kobiet stosujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość piersi w obrazie mammograficznym, co może w niekorzystny sposób wpływać na radiologiczne wykrywanie raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

Z danych epidemiologicznych pochodzących z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet stosujących estrogenową HTZ lub złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ, które ujawnia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się z czasem po zaprzestaniu leczenia.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia nowotworu jajnika (patrz punkt 4.8).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3–3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zdarzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8.).

U pacjentek z rozpoznanymi zaburzeniami zakrzepowymi ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest zwiększone, a stosowanie HTZ dodatkowo zwiększa to ryzyko. Dlatego stosowanie HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to stosowanie estrogenów, starszy wiek, poważny zabieg chirurgiczny, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża i połóg, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) oraz rak. Nie ma zgodności co do wpływu żyłaków na przebieg ŻChZZ.

Tak, jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowanym zabiegiem chirurgicznym, zalecane jest okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed tym zabiegiem. Ponowne włączenie HTZ powinno nastąpić po pełnym uruchomieniu pacjentki.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (w badaniach przesiewowych rozpoznawana jest tylko część zaburzeń zakrzepowych). HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zaburzenia zakrzepowe zostaną stwierdzone na podstawie obciążenia rodzinnego lub zaburzenie określone jest jako ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C lub kombinacja tych zaburzeń).

W przypadku kobiet leczonych przewlekłe lekami przeciwzakrzepowymi należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu HTZ wystąpi ŻChZZ, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentki należy poinstruować, by w razie wystąpienia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność) natychmiast skontaktowały się z lekarzem.

Choroba wieńcowa

Brak dowodów pochodzących z randomizowanych badań z grupą kontrolną potwierdzających efekt ochronny przed zawałem serca u kobiet z chorobą wieńcową lub bez rozpoznanej choroby wieńcowej, które stosowały złożoną estrogenowo-progestagenową lub wyłącznie estrogenową HTZ.

Terapia estrogenowa

Dane z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii, stosujących wyłącznie estrogenową terapię.

Udar niedokrwienny

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa i wyłącznie estrogenowa są związane z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko względne nie zmienia się wraz z wiekiem ani czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, ponieważ ryzyko podstawowe udaru mózgu jest w znacznym stopniu zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów i dlatego należy uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek.

Kobiety ze zdiagnozowaną wcześniej hipertrójglicydemią powinny być ściśle obserwowane w trakcie terapii zastępczej estrogenami lub innej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki, w których znaczne zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu prowadziło do zapalenia trzustki po zastosowaniu terapii estrogenami.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitej ilości tyroksyny w krwiobiegu, które można stwierdzić za pomocą pomiaru stężenia jodu związanego z białkiem (PBI), stężenia T4 (za pomocą metody kolumnowej lub radioimmunologicznej) i stężenia T3 (za pomocą metody radioimmunologicznej). Dochodzi do zmniejszenia wychwytu T3, co odzwierciedla wzrost stężenia TBG. Stężenia wolnego T4 i wolnego T3 pozostają bez zmian. Może nastąpić zwiększenie stężenia innych białek wiążących osocza, np. globuliny wiążącej kortyzol (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc, odpowiednio, do zwiększonego stężenia kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych i biologicznie czynnych hormonów pozostają bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą terapię złożoną lub wyłącznie estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek poddawanych skojarzonemu leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad 5-krotnie przekraczające górną granicę normy (GGN), występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, a także ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania z następującymi schematami leczenia skojarzonego: za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru. Patrz punkt 4.5.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce powlekanej, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na estetrol

Estetrol jest głównie glukuronizowany przez enzym UDP-glukuronozylotransferazę (UGT) 2B7. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji między estetrolą a silnym inhibitorem UGT, kwasem walproinowym.

Enzymy cytochromu P450 (CYP450) nie odgrywają istotnej roli w metabolizmie estetrolu. Interakcja estetrolu z substancjami znanymi jako induktory lub inhibitory enzymów CYP450 jest zatem mało prawdopodobna.

Wpływ estetrolu na inne produkty lecznicze

Na podstawie badań *in vitro* dotyczących inhibicji, można stwierdzić, że wpływ estetrolu na metabolizm innych substancji czynnych jest mało prawdopodobny.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczające górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, a także ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny jak u kobiet nieotrzymujących żadnych

estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z następującymi schematami leczenia skojarzonego: za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy FYLREVVY nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeżeli w trakcie leczenia pacjentka zajdzie w ciążę, natychmiast należy przerwać jego stosowanie.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań na zwierzętach nie można wykluczyć szkodliwego wpływu związanego z hormonalnym działaniem substancji czynnej.

Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych dotyczących niezamierzonego narażenia płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne lub fetotoksyczne.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy FYLREVVY nie jest wskazany do stosowania w okresie laktacji.

Płodność

Produkt leczniczy FYLREVVY nie jest wskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy FYLREVVY nie ma lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane u kobiet po menopauzie, niepoddanych histerektomii i po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniej miesiączki, a które były narażone na działanie estetrolu w skojarzeniu z progesteronem, obejmowały pogrubienie błony śluzowej macicy (> 4 mm, 71,3%), krwawienie z pochwy (66,8%) i zaburzenia proliferacyjne endometrium (DPE) (5,4%). Inne najczęstsze działania niepożądane zgłaszane u kobiet z zachowaną macicą lub poddanych histerektomii to: tkliwość piersi (8,7%) i ból piersi (5,6%). Poza działaniami niepożądanymi związanymi z macicą nie stwierdzono innych różnic w profilu bezpieczeństwa u kobiet z zachowaną macicą lub poddanych histerektomii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania estetrolu oceniono w jednym badaniu klinicznym fazy 2 i dwóch badaniach klinicznych fazy 3 (badanie 1 i badanie 2), w których wzięło udział 2 606 kobiet po menopauzie (1 290 kobiet leczono estetrol w dawce 14,2 mg lub 18,9 mg, 463 kobiety otrzymywały placebo, a 853 kobiety, u których od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 12 miesięcy, były leczone estetrol w dawce 18,9 mg w skojarzeniu z P4 w dawce 100 mg).

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono w tabeli 1 i sklasyfikowano według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często

($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane leku

Klasyfikacja układów I narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie grzybicze pochwy i sromu	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Mięśniak macicy	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe			Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból podbrzusza ^a , Ból brzucha, Wzdęcia, Nudności, Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy ^b , Pogrubienie endometrium	Nieprawidłowa proliferacja endometrium, Ból piersi, Tkliwość piersi, Ból brodawki sutkowej, Skurcze macicy, Wydzielina z pochwy, Świąd sromu i pochwy	Hiperplazja endometrium, Polip endometrium ^c , Adenomiozyna, Guz piersi ^d , Obrzęk piersi ^e , Torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

^a Obejmuje ból miednicy.

^b Obejmuje krwawienie z macicy i krwawienie śródcykliczne.

^c Obejmuje polipa szyjki macicy i polipa macicy.

^d Obejmuje guz liściasty, torbiel piersi, nieprawidłowy wynik badania piersi.

^e Obejmuje powiększenie piersi, obrzmienie piersi.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia raka piersi

- U kobiet stosujących terapię skojarzoną estrogenowo-progestagenową przez ponad 5 lat odnotowano nawet dwukrotne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi.
- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących terapię wyłącznie estrogenową jest mniejsze niż u kobiet stosujących skojarzone leczenie estrogenem i progestagenem.

- Poziom ryzyka zależy od czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (badanie WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko zachorowania na raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI wynoszącym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat (50–54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI = 27 (kg/m²)

Uwaga: Ponieważ zapadalność na raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Oszacowane dodatkowe ryzyko zachorowania na raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI wynoszącym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 10 lat (50–59 lat) *	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Uwaga: ponieważ zapadalność na raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Badanie WHI (USA) – dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia

Przedział wieku (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat (95% CI)
CEE – terapia samym estrogenem			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogen i progestagen			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Badanie WHI z udziałem kobiet po usunięciu macicy, które nie wykazało zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi.

‡ W przypadku ograniczenia analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, ryzyko nie zwiększyło się w czasie pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.

Ryzyko wystąpienia raka endometrium

- Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko wystąpienia raka endometrium wynosi około 5 na 1 000 kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ.

Nie zaleca się stosowania wyłącznie estrogenowej HTZ u kobiet z zachowaną macicą, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu trwania terapii estrogenowej i dawek estrogenów wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosi od 5 do 55 dodatkowych przypadków rozpoznawanych na każde 1 000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do terapii wyłącznie estrogenowej przez co najmniej 12 dni w każdym cyklu może zapobiec zwiększeniu ryzyka. W badaniu Million Women Study stosowanie przez pięć lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka wystąpienia raka endometrium (RR wynoszące 1,0 (0,8–1,2)).

Rak jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat, oznacza to około 1 dodatkowy przypadek na 2000 kobiet. Wśród kobiet w wieku 50–54 lat, które nie stosują HTZ, w okresie 5 lat rak jajnika zostanie rozpoznany u około 2 na 2 000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3–3-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie ŻChZZ jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ w ciągu 5 lat leczenia

Przedział wieku (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ
Doustna terapia samymi estrogenami*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Doustna terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Badanie z udziałem kobiet po usunięciu macicy

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

- Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

- Stosowanie terapii preparatami zawierającymi wyłącznie estrogen oraz preparatami złożonymi zawierającymi estrogen i progestagen powoduje nawet 1,5-krotne zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie zwiększa się podczas stosowania HTZ.
- Ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania leczenia, ale ponieważ wyjściowe ryzyko jest w znacznym stopniu zależne od wieku, całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ będzie wzrastać wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego* w ciągu 5 lat stosowania

Przedział wieku (lata)	Zapadalność na 1 000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Nie różnicowano między udarem niedokrwinnym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania produktów leczniczych zawierających estrogen mogą być: nudności, wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, ból brzucha, senność i (lub) zmęczenie oraz krwawienie z odstawienia. Na podstawie badań przeprowadzonych z zastosowaniem pojedynczej dawki 94,4 mg i wielokrotnych dawek 37,8 mg estetrolu, mogą również wystąpić objawy tkliwości brodawek sutkowych i bólu miednicy.

Nie ma specyficznej odtrutki, należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, naturalne i półsyntetyczne estrogeny, proste, kod ATC: G03CA10.

Mechanizm działania

Substancja czynna, syntetyczny estetrol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estrolem wytwarzanym podczas ciąży przez wątrobę płodu ludzkiego.

Estetrol uzupełnia niedobór estrogenu u kobiet w okresie menopauzy i łagodzi objawy menopauzy, w tym objawy naczynioruchowe (ang. vasomotor symptoms, VMS)

Informacje o badaniach klinicznych

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania estetrolu w dawce 14,2 mg i estetrolu w dawce 18,9 mg oceniano w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych III fazy (badanie 1 i badanie 2). Obydwa badania składały się z dwóch części: część 1 (randomizowana, podwójnie zaślepiona, z kontrolą placebo) skupiająca się głównie na skuteczności, a część 2 (otwarta, jednoramienna) na bezpieczeństwie.

Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów

Skuteczność estetrolu w łagodzeniu objawów naczynioruchowych oceniano u kobiet po menopauzie z umiarkowanymi do ciężkich objawami w części 1 badań 1 i 2. Łącznie zrandomizowano 628 kobiet po histerektomii (z których 419 było leczonych estetrolu w dawce 14,2 mg lub 18,9 mg, a 209 otrzymywało placebo) oraz 591 kobiet niepoddanych histerektomii (z których 392 było leczonych estetrolu w dawce 14,2 mg lub 18,9 mg, a 199 otrzymywało placebo).

Cztery pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności w obu badaniach stanowiły zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie tygodniowej częstości i średniego nasilenia umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych po 4 tygodniach i 12 tygodniach.

Złagodzenie objawów menopauzy osiągnięto w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia i utrzymywało się ono przez cały okres leczenia.

W obu kluczowych badaniach klinicznych, obejmujących kobiety niepoddane histerektomii, u których od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 12 miesięcy, oraz kobiety po histerektomii, wykazano statystycznie istotne zmniejszenie tygodniowej częstości występowania umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych po 4 tygodniach w porównaniu z placebo przy zastosowaniu doustnych dawek estetrolu 14,2 mg i 18,9 mg raz na dobę.

Jedna dawka doustna estetrolu 18,9 mg na dobę wykazała statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych po 4 tygodniach i 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia objawów naczynioruchowych zaobserwowano również w przypadku dawki estetrolu 14,2 mg w obu punktach czasowych w badaniu 1, ale nie zaobserwowano w badaniu 2.

Wyniki (analizy post-hoc) zmian częstości występowania w ciągu tygodnia i średniego nasilenia umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych z badania 1 część 1 i badania 2 część 1 przedstawiono w tabeli 2 dla estetrolu w dawce 14,2 mg i tabeli 3 dla estetrolu w dawce 18,9 mg.

Tabela 2. Wpływ estetrolu w dawce 14,2 mg na tygodniową częstość i średnie nasilenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych w 4. i 12. tygodniu – kobiety niepoddane histerektomii, u których od ostatniej miesiączki upłynęło co najmniej 12 miesięcy, oraz kobiety po histerektomii (badanie 1, część 1 i badanie 2, część 1)

Parametry	Badanie 1, część 1		Badanie 2, część 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
Częstość występowania objawów naczynioruchowych				
Poziom wyjściowy				
Średnia (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Zmiana od wartości wyjściowej do 4. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% CI	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
wartość p vs. placebo	0,0181	-	0,0249	-
Zmiana od wartości wyjściowej do 12. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% CI	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
wartość p vs. placebo	0,0002	-	0,0020	-
Nasilenie objawów naczynioruchowych				
Poziom wyjściowy				
Średnia (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Zmiana od wartości wyjściowej do 4. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% CI	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
wartość p vs. placebo	0,0096	-	0,5901	-
Zmiana od wartości wyjściowej do 12. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% CI	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
wartość p vs. placebo	< 0,0001	-	0,8533	-

CI: przedział ufności; średnia LS: średnia najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej oszacowana na podstawie modelu MMRM; MMRM: model mieszany dla pomiarów powtarzanych; SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy

Tabela 3. Wpływ estetrolu w dawce 18,9 mg na tygodniową częstość i średnie nasilenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych w 4. i 12. tygodniu – kobiety bez przebytej histerektomii, u których od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 12 miesięcy, oraz kobiety po przebytej histerektomii (badanie 1, część 1 i badanie 2, część 1)

Parametry	Badanie 1, część 1		Badanie 2, część 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
Częstość występowania objawów naczynioruchowych				
Poziom wyjściowy				

Średnia (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Zmiana od wartości wyjściowej do 4. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% CI	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
wartość p vs. placebo	0,0002	-	0,0138	-
Zmiana od wartości wyjściowej do 12. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% CI	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
wartość p vs. placebo	< 0,0001	-	0,0002	-
Nasilenie objawów naczynioruchowych				
Poziom wyjściowy				
Średnia (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Zmiana od wartości wyjściowej do 4. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% CI	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
wartość p vs. placebo	0,0022	-	0,0075	-
Zmiana od wartości wyjściowej do 12. tygodnia				
Średnia LS (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Średnia różnica LS vs. placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% CI	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
wartość p vs. placebo	< 0,0001	-	< 0,0001	-

CI: przedział ufności; średnia LS: średnia najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej oszacowana na podstawie modelu MMRM; MMRM: model mieszany dla pomiarów powtarzanych; SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy

Bezpieczeństwo stosowania dla endometrium

Bezpieczeństwo dla endometrium podczas stosowania estetrolu w dawce 18,9 mg w skojarzeniu z P4 w dawce 100 mg oceniano w trwającym 1 rok badaniu otwartym (badanie 1, część 2) z udziałem 346 kobiet po menopauzie, które nie przeszły histerektomii, z czego u 325 kobiet po upływie 1 roku wykonano biopsję endometrium umożliwiającą jego ocenę. W podgrupie kobiet, u których od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 12 miesięcy, bezpieczeństwo stosowania dla endometrium oceniono u 316 kobiet, spośród których u 298 kobiet po upływie 1 roku wykonano biopsję endometrium umożliwiającą jego ocenę.

Podczas badania klinicznego, ocena biopsji endometrium pobranych po 12 miesiącach lub po wcześniejszym przerwaniu badania wykazała 1 przypadek rozrostu endometrium bez atypii, brak przypadków rozrostu endometrium z atypią oraz brak przypadków raka endometrium (N=1/325, 0,3%; dwustronny 95% CI: 0,0–1,7%). W analizie post-hoc podgrupy kobiet, których nie poddano histerektomii i po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniej miesiączki (n = 298), oszacowanie punktowe wynosiło 0,3% (dwustronny 95% CI: 0,0–1,9%).

Profile krwawień

W badaniu 1 część 2, 853 kobiety niepoddane histerektomii, u których od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 12 miesięcy, otrzymywały estetrol w dawce 18,9 mg z P4 w dawce 100 mg w sposób ciągły przez okres do 53 tygodni. Brak krwawień lub plamień zaobserwowano u 37,8% kobiet w

okresie 10–12 miesięcy leczenia. Krwawienia i (lub) plamienia wystąpiły u 77,2% kobiet w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia i u 62,2% w okresie 10–12 miesięcy leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Estetrol jest szybko wchłaniany po podaniu. Po przyjęciu estetrolu w dawkach 14,2 mg i 18,9 mg w postaci tabletek, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące odpowiednio 17,9 ng/ml i 17,3-20,75 ng/ml osiągane jest po 0,47-0,63 godziny od jednorazowego podania. Stopień ekspozycji na estetrol jest podobny niezależnie od spożycia pokarmu. Maksymalne stężenie estetrolu w osoczu (C_{max}) zmniejsza się o około 50% po spożyciu posiłku. Maksymalne stężenie estetrolu osiągalne jest szybciej na czczo niż po spożyciu pokarmu (mediana czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi 0,5 godziny na czczo w porównaniu z 1 godziną po spożyciu pokarmu).

Na podstawie wyników badania bilansu masowego biodostępność estetrolu oszacowano na co najmniej 69%.

Po wielokrotnym podaniu estetrolu w dawce 14,2 mg raz na dobę przez 14 dni, mediana $T_{max,ss}$ wyniosła około 0,5 godziny. Stan stacjonarny jest osiągany po 6 do 8 dniach. W stanie stacjonarnym C_{max} , średnie stężenie i minimalne stężenie (poziom minimalny) wyniosły odpowiednio 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml i 1,42 ng/ml.

Po wielokrotnym podaniu estetrolu w dawce 18,9 mg raz na dobę przez 8 dni, mediana $T_{max,ss}$ wynosi około 0,5 godziny. Stan stacjonarny jest osiągany po 6 do 8 dniach. W stanie stacjonarnym C_{max} , średnie stężenie i minimalne stężenie (poziom minimalny) wynoszą odpowiednio 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml i 1,59 ng/ml.

Dystrybucja

Farmakokinetyka estetrolu charakteryzuje się szybką fazą dystrybucji; jest on dystrybuowany i prawdopodobnie ponownie wchłaniany w cyklu jelitowo-wątrobowym w ciągu pierwszych 18 godzin po podaniu doustnym. Objętość dystrybucji określona po podaniu doustnym pojedynczej dawki 14,2 mg była wysoka, co wskazuje, że estetrol jest szeroko dystrybuowany w tkankach.

Estetrol nie wiąże się z SHBG. Estetrol w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego (45,5 do 50,4%). Estetrol jest równomiernie rozdystrybuowany między czerwonymi krwinkami a osoczem.

Badania *in vitro* wykazały, że estetrol jest substratem transporterów glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jest jednak mało prawdopodobne, że jednoczesne podawanie leków wpływających na aktywność P-gp i BCRP doprowadzi do klinicznie istotnej interakcji z estetrolem.

Metabolizm

Po podaniu doustnym estetrol ulega intensywnemu metabolizmowi fazy 2, tworząc koniugaty z glukuronidem i siarczanem. Dwa główne metabolity, estetrol-3-glukuronid i estetrol-16-glukuronid, mają nieznaczące działanie estrogenowe. UGT2B7 jest dominującą izoformą UGT biorącą udział w biotransformacji estetrolu do bezpośredniego glukuronidu. Estetrol ulega siarczanowaniu, głównie przy udziale swoistej sulfotransferazy estrogenu (SULT1E1).

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) estetrolu wynosi około 24 godzin zarówno po pojedynczym podaniu, jak i w warunkach stanu stacjonarnego.

Po jednorazowym podaniu 15 mg [^{14}C]-estetrolu w postaci roztworu doustnego, około 69% całkowitej

odzyskanej radioaktywności wykryto w moczu, a 21,9% w kale.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenia estetrolu w osoczu nie wykazują istotnych odchyień od proporcjonalności dawki w zakresie dawek od 4,7 mg do 94,4 mg (podanie jednorazowe).

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny jest osiągany po 6 do 8 dniach. Po wielokrotnym podaniu doustnym raz na dobę estetrolu w dawce 14,2 mg lub 18,9 mg maksymalne stężenie estetrolu w osoczu wyniosło odpowiednio około 16,69 ng/ml i 19,60 ng/ml i osiągalne jest po 0,18-2 godzinach od podania. Średnie stężenia w osoczu wynoszą odpowiednio 3,08 ng/ml i 3,50 ng/ml. Kumulacja jest bardzo ograniczona, a wartość dobowego pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym jest o 60% większa niż po podaniu pojedynczej dawki i nie obserwuje się zwiększenia C_{max} .

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki estetrolu 18,9 mg podanej doustnie kobietom z prawidłową czynnością wątroby, łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Wyniki pokazują, że współczynniki C_{max} i AUC_{inf} dla estetrolu były odpowiednio około 1,7-krotne i około 1,1-krotne większe w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, ~1,9-krotnie i ~1-krotnie większe w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby oraz ~5,4-krotnie i ~1,9-krotnie większe w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie mające na celu ocenę wpływu choroby nerek na farmakokinetykę estetrolu, podając pojedynczą dawkę doustną 18,9 mg estetrolu kobietom z prawidłową czynnością nerek, łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględny współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 90 do \geq 60 ml/min), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 do \geq 30 ml/min) oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min).

Wartości C_{max} i AUC_{inf} dla estetrolu były odpowiednio około 1,1-krotne i około 1,7-krotne większe w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek; odpowiednio około 1,8-krotne i około 2,3-krotne większe w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek oraz odpowiednio około 1,5-krotne i około 2,3-krotne większe w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Klirens nerkowy (CL_r) zmniejszył się o 20% w grupie z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, o 40% w grupie z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i o 71% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z grupą z prawidłową czynnością nerek.

Wyniki badania wskazują, że zwiększenie ekspozycji na estetrol w osoczu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek może mieć znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Grupy etniczne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce estetrolu między kobietami rasy

japońskiej i kaukaskiej po podaniu pojedynczej dawki 14,2 mg estetrolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym estetrolu wykazały oczekiwane działanie estrogenne. W szczególności badania toksyczności reprodukcyjnej wykazały działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne u zwierząt, które uznaje się za specyficzne dla danego gatunku.

Estetrol nie jest uważany za genotoksyczny. Wiadomo jednak, że ze względu na swoje działanie hormonalne, steroidy płciowe mogą pobudzać rozwój niektórych tkanek i guzów zależnych od hormonów.

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że estetrol może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego i wód gruntowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Talk (E553b)
Olej bawełniany uwodorniony
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/Aluminium zawierający 28 tabletek powlekanych w pudełku tekturowym z etui do przechowywania.

Wielkości opakowań

28, 84 lub 168 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FYLREVVY, 14,2 mg tabletki powlekane

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY, 18,9 mg tabletki powlekane

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FYLREVVY, 14,2 mg, tabletki powlekane
estetrol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 14,2 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę jednowodną. Więcej informacji zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
168 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA

**NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

FYLREVVY 14,2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FYLREVY, 14,2 mg, tabletki powlekane
estetrol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gedeon Richter Plc.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ETUI DO PRZECHOWYWANIA

ETUI DO PRZECHOWYWANIA

Fylrevy

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FYLREVVY, 18,9 mg, tabletki powlekane
estetrol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 18,9 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę jednowodną. Więcej informacji zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
168 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

FYLREVVY 18,9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FYLREVVY, 18,9 mg, tabletki powlekane
estetrol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gedeon Richter Plc.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ETUI DO PRZECHOWYWANIA

ETUI DO PRZECHOWYWANIA

Fylrevy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

FYLREVVY 14,2 mg tabletki powlekane

FYLREVVY 18,9 mg tabletki powlekane

estetrol

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek FYLREVVY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku FYLREVVY
3. Jak stosować lek FYLREVVY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek FYLREVVY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek FYLREVVY i w jakim celu się go stosuje

FYLREVVY to hormonalna terapia zastępcza (HTZ). Zawiera naturalny hormon estrogenowy, estetrol. Lek FYLREVVY stosuje się:

- u kobiet po menopauzie, po usunięciu macicy (poddanych histerektomii) oraz
- u kobiet po menopauzie, z zachowaną macicą (niepoddanych histerektomii), u których od wystąpienia ostatniego naturalnego krwawienia miesięczkowego minęło co najmniej 12 miesięcy.

Złagodzenie objawów występujących po menopauzie

W okresie menopauzy zmniejsza się ilość estrogenów wytwarzanych w organizmie kobiety. Może to powodować takie objawy, jak uczucie gorąca na twarzy, szyi i w klatce piersiowej ("uderzenia gorąca"). Lek FYLREVVY łagodzi wymienione objawy związane z menopauzą. Lek FYLREVVY może zostać przepisany pacjentce tylko wówczas, gdy objawy poważnie utrudniają codzienne funkcjonowanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku FYLREVVY

Wywiad lekarski i regularne badania kontrolne

Stosowanie HTZ wiąże się z ryzykiem, które należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu lub kontynuowaniu leczenia.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w okresie przedwczesnej menopauzy (w następstwie niewydolności jajników lub zabiegu chirurgicznego) jest ograniczone. W przypadku przedwczesnej menopauzy ryzyko związane ze stosowaniem HTZ może być inne. Należy skonsultować się z lekarzem.

Przed rozpoczęciem (lub wznowieniem) HTZ lekarz przeprowadzi wywiad lekarski, w tym rodzinny. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania przedmiotowego, w tym badania piersi i (lub) badania ginekologicznego, jeśli to konieczne.

Po rozpoczęciu stosowania leku FYLREVVY należy regularnie zgłaszać się do lekarza na badania kontrolne (co najmniej raz w roku). Podczas badań kontrolnych należy omówić z lekarzem korzyści i ryzyka związane z kontynuacją przyjmowania leku FYLREVVY.

Należy poddawać się regularnym badaniom piersi, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Kiedy nie stosować leku FYLREVVY

W przypadku wystąpienia którejkolwiek z wymienionych poniżej sytuacji. W przypadku wątpliwości dotyczących którejkolwiek z poniższych punktów należy **skonsultować się z lekarzem** przed zastosowaniem leku FYLREVVY.

Kiedy nie stosować leku FYLREVVY:

- jeśli pacjentka ma **uczulenie** na **estetrol** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjentki występuje lub występował w przeszłości **rak piersi**, lub podejrzewa się jego występowanie;
- jeśli u pacjentki występuje **rak estrogenozależny**, np. rak błony śluzowej macicy (endometrium) lub podejrzewa się jego występowanie;
- jeśli u pacjentki występuje **niewyjaśnione krwawienie z dróg rodnych**;
- jeśli u pacjentki występuje nieleczone **nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy**;
- jeśli u pacjentki występują lub kiedykolwiek występowały **zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica)**, np. w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) lub w płucach (zatorowość płucna);
- jeśli u pacjentki występują **zaburzenia krzepnięcia krwi** (takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- jeśli u pacjentki występuje lub w niedawnej przeszłości występowała choroba spowodowana zakrzepami krwi w tętnicach, taka jak **zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub dławica piersiowa**;
- jeśli u pacjentki występuje lub kiedykolwiek występowała **choroba wątroby**, a wyniki testów czynnościowych wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych;
- jeśli u pacjentki występuje rzadka, dziedziczna choroba krwi zwana porfirią.

Jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania leku FYLREVVY, należy natychmiast przerwać jego stosowanie i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku FYLREVVY należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości którejkolwiek z wymienionych poniżej stanów, gdyż mogą one wystąpić ponownie lub nasilić się w trakcie leczenia lekiem FYLREVVY. W takim przypadku pacjentka powinna być częściej zgłaszać się do lekarza na badania kontrolne:

- mięśniaki macicy;
- rozrost błony śluzowej macicy poza jamę macicy (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy w wywiadzie (hiperplazja endometrium);
- zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów (patrz „Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica)”);
- zwiększone ryzyko wystąpienia raka estrogenozależnego (np. rak piersi u matki, siostry, babki);
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi;
- choroby wątroby, takie jak łagodny nowotwór wątroby;
- cukrzyca;
- kamica żółciowa;

- migrena lub silne bóle głowy;
- choroba układu immunologicznego mająca wpływ na wiele narządów (toczeń rumieniowaty układowy, SLE);
- padaczka;
- astma oskrzelowa;
- choroba wpływająca na błonę bębenkową i słuch (otoskleroza);
- bardzo wysokie stężenie tłuszczów (trójglicerydów) we krwi;
- zatrzymanie płynów spowodowane zaburzoną czynnością serca lub nerek;
- dziedziczny i nabyty obrzęk naczynioruchowy

Należy przerwać stosowanie leku FYLREVVY i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem

W przypadku wystąpienia którejkolwiek z niżej wymienionych sytuacji podczas stosowania HTZ:

- którykolwiek ze stanów wymienionych w punkcie "Kiedy nie stosować leku FYLREVVY";
- zażółcenie skóry lub białówek oczu (żółtaczką). Mogą to być objawy choroby wątroby;
- obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła i (lub) trudności w połykaniu lub pokrzywka wraz z trudnościami w oddychaniu, które mogą wskazywać na obrzęk naczynioruchowy;
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego (objawami mogą być: ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy);
- wystąpienie po raz pierwszy bólu głowy typu migrenowego;
- zajście w ciążę;
- objawy zakrzepu krwi, takie jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg,
 - nagły ból w klatce piersiowej,
 - trudności w oddychaniu;

W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz „Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica)”.

Uwaga: FYLREVVY nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeżeli minęło mniej niż 12 miesięcy od wystąpienia ostatniej miesiączki lub pacjentka jest w wieku poniżej 50 lat, konieczne może być zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem.

HTZ i rak

Nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Stosowanie wyłącznie estrogenów w HTZ zwiększa ryzyko nadmiernego pogrubienia błony śluzowej macicy (hiperplazji endometrium) oraz wystąpienia raka błony śluzowej macicy (raka endometrium).

Przyjmowanie progestagenu wraz z estrogenem przez co najmniej 12 dni każdego 28-dniowego cyklu chroni przed tym dodatkowym ryzykiem. Dlatego lekarz przepisze osobno progestagen, jeśli pacjentka ma zachowaną macicę. Jeśli pacjentka miała usuniętą macicę (histerektomię), powinna omówić z lekarzem, czy może bezpiecznie przyjmować ten produkt bez progestagenu.

U kobiet z zachowaną macicą i niestosujących HTZ, średnio u 5 na 1 000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat zostanie zdiagnozowany rak endometrium.

U kobiet w wieku od 50 do 65 lat, które mają zachowaną macicę i stosują HTZ zawierającą wyłącznie estrogen, u 10 do 60 kobiet na 1 000 zostanie zdiagnozowany rak endometrium (tj. od 5 do 55 dodatkowych przypadków), w zależności od dawki i czasu stosowania.

FYLREVVY zawiera większą dawkę estrogenów niż inne produkty HTZ zawierające wyłącznie estrogeny. Ryzyko raka endometrium podczas stosowania jednocześnie z progestagenem nie jest znane.

Rak piersi

Dane potwierdzają, że przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe

ryzyko zależy od czasu stosowania HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po 3 latach stosowania HTZ. Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.

Porównanie

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany średnio u 13 do 17 na 1 000 kobiet w okresie 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 16–17 na 1 000 kobiet (tj. dodatkowe 0 do 3 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 21 na 1 000 kobiet (tj. dodatkowe 4 do 8 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany średnio u 27 na 1 000 kobiet w okresie 10 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną dziesięcioletnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 34 na 1 000 kobiet (tj. dodatkowe 7 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną dziesięcioletnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 48 na 1 000 kobiet (tj. dodatkowe 21 przypadków).

Należy regularnie badać piersi. Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania zmian, takich jak:

- wgłębienia w skórze,
- zmiany w obrębie brodawki sutkowej,
- wszelkie widoczne lub wyczuwalne guzki.

Dodatkowo, zaleca się udział w oferowanych programach przesiewowych badań mammograficznych. W przypadku przesiewowych badań mammograficznych ważne jest, aby poinformować pielęgniarkę lub osobę z personelu medycznego, która przeprowadza badanie rentgenowskie, o stosowaniu HTZ, ponieważ lek ten może zwiększać gęstość piersi, co z kolei może wpływać na wynik badania mammograficznego. Badanie mammograficzne może nie wykryć wszystkich guzków w miejscach zwiększonej gęstości piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej niż rak piersi. Stosowanie HTZ obejmującej tylko estrogeny lub skojarzenie estrogenów i progestagenów wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika różni się w zależności od wieku. Na przykład, u kobiet w wieku 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany u około 2 na 2 000 kobiet w okresie 5 lat. U kobiet, które stosowały HTZ przez 5 lat, wystąpi u około 3 na 2 000 kobiet (tj. około 1 dodatkowy przypadek).

Wpływ HTZ na serce i krążenie

Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica)

Ryzyko wystąpienia **zakrzepów krwi w żyłach** jest od 1,3- do 3-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ, zwłaszcza w pierwszym roku stosowania, niż u kobiet, które jej nie stosują.

Zakrzepy krwi mogą stanowić zagrożenie i jeśli przemieszczą się do płuc, mogą powodować ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenie, a nawet śmierć.

Ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi w żyłach zwiększa się z wiekiem oraz w przypadku wystąpienia którejkolwiek z poniższych sytuacji. Należy poinformować lekarza, jeśli:

- pacjentka nie może chodzić przez długi czas z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego, urazu lub choroby (patrz także punkt 3 „Jeśli konieczne jest wykonanie zabiegu chirurgicznego”);
- pacjentka ma znaczną nadwagę (wskaźnik masy ciała BMI > 30 kg/m²);
- u pacjentki występują zaburzenia krzepnięcia krwi wymagające długotrwałego stosowania leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi;
- u któregośkolwiek z bliskich krewnych wystąpił w przeszłości zakrzep krwi w kończynie dolnej, płucach lub innym narządzie;
- u pacjentki występuje toczeń rumieniowaty układowy;
- u pacjentki występuje choroba nowotworowa.

Objawy występowania zakrzepów krwi wymieniono w punkcie „Kiedy należy przerwać stosowanie leku FYLREVVY i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem”.

Porównanie

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które nie stosują HTZ, zakrzepy krwi w żyłach prawdopodobnie wystąpią średnio u 4 do 7 na 1 000 z nich w okresie 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które stosowały estrogenowo-progestagenową HTZ przez ponad 5 lat, liczba przypadków wyniesie 9 do 12 na 1 000 kobiet (tj. dodatkowe 5 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które poddano usunięciu macicy i stosują hormonalną terapię zastępczą zawierającą wyłącznie estrogeny przez ponad 5 lat, wystąpi od 5 do 8 przypadków na 1 000 kobiet (tj. 1 dodatkowy przypadek).

Choroba serca (zawał mięśnia sercowego)

Nie ma dowodów, że HTZ zapobiega zawałowi mięśnia sercowego.

U kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ występuje nieznacznie większe ryzyko rozwoju choroby serca niż u kobiet niestosujących HTZ.

W przypadku kobiet, które przeszły usunięcie macicy i stosują terapię wyłącznie estrogenową, nie ma zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób serca.

Udar mózgu

Ryzyko udaru mózgu jest około 1,5-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do kobiet jej niestosujących. Liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu spowodowanych stosowaniem HTZ będzie się zwiększać wraz z wiekiem.

Porównanie

U kobiet w wieku 50 lat niestosujących HTZ, średnio liczbę przypadków wystąpienia udaru w ciągu 5 lat szacuje się na 8 na 1 000 kobiet. Natomiast u kobiet w wieku 50 lat stosujących HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie 11 na 1 000 kobiet (tzn. 3 dodatkowe przypadki).

Inne stany

- HTZ nie zapobiega utracie pamięci. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko utraty pamięci u kobiet rozpoczynających stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat. Należy zasięgnąć porady lekarza.

Dzieci i młodzież

Leku FYLREVVY nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Lek FYLREVVY a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, lekach ziołowych lub innych produktach pochodzenia naturalnego.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie niektórych hormonalnych terapii zastępczych. FYLREVVY ma niewielki potencjał interakcji z innymi lekami.

HTZ może wpływać na działanie niektórych innych leków:

- leków stosowanych w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) (takich jak schematy skojarzone ombitaswiru z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny; a także glekaprewiru z pibrentaswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem mogą powodować zwiększenie parametrów czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych krwi (zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej, AlAT) u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol. Lek FYLREVVY zawiera estetrol zamiast etynyloestradiolu. Nie wiadomo, czy podczas stosowania leku FYLREVVY z tymi schematami leczenia skojarzonego HCV może wystąpić zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego AlAT.

Badania laboratoryjne

Jeśli konieczne jest wykonanie badania krwi, należy poinformować lekarza lub personel laboratorium o stosowaniu leku FYLREVVY, ponieważ może on wpływać na wyniki niektórych badań.

FYLREVVY z jedzeniem i pićm

Lek FYLREVVY można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku, w razie potrzeby popijając niewielką ilością wody.

Ciąża i karmienie piersią

Lek FYLREVVY jest przeznaczony do stosowania wyłącznie przez kobiety po menopauzie. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać stosowanie leku FYLREVVY i skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek FYLREVVY nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek FYLREVVY zawiera laktozę oraz sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek FYLREVVY

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz powinien przepisać pacjentce możliwie najmniejszą dawkę do stosowania przez możliwie najkrótszy czas, zapewniającą zmniejszenie objawów.

U kobiet po usunięciu macicy, lek FYLREVVY należy stosować w dawce 18,9 mg.

Jeśli pacjentka uważa, że dawka leku jest za duża lub za mała, powinna skonsultować się z lekarzem.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę, mniej więcej o tej samej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością wody.

Zaleca się ciągłe stosowanie.

U kobiet z zachowaną macicą mogą wystąpić nieregularne krwawienia z pochwy lub plamienia (minimalna utrata krwi wymagająca maksymalnie jednego tamponu) podczas przyjmowania leku FYLREVVY, głównie w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. W przypadku utrzymujących się lub

znacznych krwawień z pochwy należy skonsultować się z lekarzem.
Jeśli pacjentka ma zachowaną macicę, lek FYLREVVY należy przyjmować w sposób ciągły w skojarzeniu z progestagenem, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku FYLREVVY

Nie ma doniesień o poważnych szkodliwych skutkach przyjęcia zbyt wielu tabletek FYLREVVY. W przypadku jednoczesnego przyjęcia kilku tabletek FYLREVVY mogą wystąpić nudności, ból w dolnej części brzucha, ból brodawek sutkowych, wymioty lub krwawienie z pochwy. W przypadku przyjęcia zbyt wielu tabletek FYLREVVY lub stwierdzenia, że dziecko przyjęło kilka tabletek, należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania leku FYLREVVY

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę o zwykłej porze, należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia śródcyklicznego lub plamienia u kobiet z zachowaną macicą.

Przerwanie stosowania leku FYLREVVY

Pacjentka może przerwać stosowanie leku FYLREVVY w dowolnym momencie. Przed przerwaniem stosowania leku FYLREVVY należy skonsultować się z lekarzem.

Jeśli konieczne jest wykonanie zabiegu chirurgicznego

W przypadku planowego zabiegu chirurgicznego należy poinformować chirurga o przyjmowaniu leku FYLREVVY. Może być konieczne przerwanie stosowania leku FYLREVVY na około 4 do 6 tygodni przed operacją, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi (patrz punkt 2 „Zakrzepy krwi w żyłach”). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku FYLREVVY należy skonsultować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U kobiet stosujących HTZ częściej niż u kobiet niestosujących HTZ zgłaszane są następujące choroby:

- rak piersi;
- nadmierny rozrost lub rak błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium lub rak endometrium);
- rak jajnika;
- zakrzepy krwi w żyłach kończyn dolnych lub płucach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- choroba serca;
- udar mózgu;
- prawdopodobna utrata pamięci, jeśli rozpoczęto stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu HTZ zawierającej estetrol.

Więcej informacji na temat tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 2.

Podczas stosowania leku FYLREVVY zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentek):

- krwawienie z pochwy;
- pogrubienie błony śluzowej macicy (pogrubienie endometrium);

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentek):

- grzybicze zakażenie pochwy (kandydoza);
- niezłośliwy nowotwór macicy (mięśniak gładkokomórkowy macicy);
- zawroty głowy;
- ból w dolnej części brzucha,
- ból brzucha;
- wzdęcia;
- nudności;
- zaparcia;
- ból rąk lub nóg (ból kończyn);
- nieprawidłowy rozrost błony śluzowej macicy (zaburzenia proliferacyjne endometrium);
- ból piersi;
- tkliwość piersi;
- ból brodawek sutkowych;
- skurcze macicy;
- upławy;
- świąd sromu i pochwy;
- skrajne zmęczenie (astenia);
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentek):

- zakrzepy krwi w żyłach, na przykład
 - w nodze lub stopie (zakrzepica żył głębokich)
 - w płucach (tj. zatorowość płucna)
- swędząca wysypka skórna (pokrzywka);
- nadmierne zgrubienie błony śluzowej macicy (rozrost endometrium);
- polipy (małe narośla) w macicy;
- wrastanie błony śluzowej macicy (endometrium) w warstwę mięśniową macicy (adenomioza);
- guzki w piersiach;
- obrzęk piersi;
- torbiel wypełniona płynem w obrębie jajników (torbiel jajnika);
- obrzęk rąk lub nóg (obrzęk obwodowy).

Podczas stosowania innych HTZ zgłaszano następujące działania niepożądane:

- choroba pęcherzyka żółciowego,
- różne choroby skóry:
 - przebarwienie skóry, szczególnie na twarzy lub szyi, znane jako „plamy ciążowe” (ostuda ciążowa),
 - bolesne, zaczerwienione guzki na skórze (rumień guzowaty),
 - wysypka z tarczowatym zaczerwienieniem lub owrzodzeniem (rumień wielopostaciowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek FYLREVV

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po

„Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek FYLREVVY

- Substancją czynną leku jest estetrol.

FYLREVVY, 14,2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 14,2 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).

FYLREVVY, 18,9 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 18,9 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).

- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa (patrz punkt 2, „Lek FYLREVVY zawiera laktozę i sól”), skrobia kukurydziana, powidon K30, magnezu stearynian (E572).

Otoczka tabletki: hypromeloza (E464), hydroksypropyloceluloza (E463), talk (E553b), olej bawełniany uwodorniony, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek FYLREVVY i co zawiera opakowanie

FYLREVVY, 14,2 mg, tabletki powlekane

Pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropli.

FYLREVVY, 18,9 mg, tabletki powlekane

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropli.

Lek FYLREVVY jest dostępny w przezroczystych blistrach PVC/Aluminium zawierający 28 tabletek powlekanych w pudełku tekturowym z etui do przechowywania.

Wielkości opakowań: 28, 84 lub 168 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Węgry

Wytwórca

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Węgry

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.