

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate
FYLREVVY 18,9 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 14,2 mg estetrol (sub formă de estetrol monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 42,9 mg lactoză monohidrat.

FYLREVVY 18,9 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 18,9 mg estetrol (sub formă de estetrol monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 37,9 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate

Comprimat filmat portocaliu, cu diametrul de 6 mm, rotund, biconvex, marcat pe o față cu un logo în formă de picătură.

FYLREVVY 18,9 mg comprimate filmate

Comprimat filmat galben, cu diametrul de 6 mm, rotund, biconvex, marcat pe o față cu un logo în formă de picătură.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție hormonală (TSH) pentru simptomele determinate de deficitul de estrogen la femeile aflate în postmenopauză cărora li s-a efectuat histerectomie.

Terapie de substituție hormonală (TSH) pentru simptomele deficitului de estrogen la femeile aflate în postmenopauză, la care nu s-a efectuat histerectomie și la care au trecut cel puțin 12 luni de la ultima menstruație.

4.2 Posologie și metodă de administrare

FYLREVVY este un medicament care conține doar estrogen.

Doze

Comprimatul trebuie administrat oral o dată pe zi, aproximativ la aceeași oră, cu sau fără alimente, dacă este necesar, cu o cantitate mică de apă.

Se recomandă administrarea continuă.

Pentru inițierea și continuarea tratamentului simptomelor postmenopauză, trebuie folosită cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă (vezi și pct. 4.4).

Femei care au uter

Tratamentul trebuie început cu FYLREVVY 14,2 mg. Dacă răspunsul nu este suficient din punct de vedere al ameliorării simptomelor, doza poate fi mărită la FYLREVVY 18,9 mg.

La tratamentul cu estrogen trebuie adăugată o terapie continuă cu un progestativ aprobat.

Femei la care s-a efectuat histerectomie

Doza trebuie să fie FYLREVVY 18,9 mg.

Cu excepția cazului în care există un diagnostic anterior de endometrioză, nu se recomandă adăugarea unui progestativ la femeile la care s-a efectuat histerectomie.

Începerea sau schimbarea tratamentului

La femeile care nu urmează TSH sau la femeile care trec de la un medicament de TSH doar cu estrogen sau de la un medicament de TSH combinat cu utilizare continuă, tratamentul poate fi început în orice zi convenabilă. La femeile care trec de la un regim TSH ciclic sau secvențial, tratamentul trebuie să înceapă în ziua următoare încheierii regimului anterior.

Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise

Dacă un comprimat a fost uitat, trebuie luat cât mai curând posibil. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, tratamentul trebuie continuat cu următorul comprimat, fără a lua comprimatul uitat.

Comprimatele omise pot crește probabilitatea apariției sângerărilor intermenstruale sau a pătării la femeile cu uter.

Insuficiență hepatică

Estetrolul este contraindicat la femeile cu insuficiență hepatică severă, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Estetrolul nu este recomandat la femeile cu insuficiență renală moderată sau severă.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există date relevante de utilizare a esterolului la copii și adolescenți pentru indicația TSH pentru simptomele deficitului de estrogen la femeile aflate în postmenopauză.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea estetrolului nu a fost studiată în cazul inițierii tratamentului la femei cu vârsta peste 65 de ani.

Nu se poate stabili o recomandare de doză pentru această populație.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Cancer de sân diagnosticat, în antecedente sau suspectat;
- Tumori maligne dependente de estrogeni diagnosticate sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial);
- Sângerare genitală cu etiologie neprecizată;
- Hiperplazie endometrială netratată;
- Tromboembolism venos în antecedente sau în prezent (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar);
- Tulburări trombofilice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină, vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni tromboembolică arterială activă sau recentă (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic);
- Afecțiuni hepatice acute sau antecedente de afecțiuni hepatice, atât timp cât valorile testelor funcționale hepatice nu au revenit la normal;
- Porfirie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Într-un studiu pivotal din faza 3 efectuat la femei la care nu s-a efectuat histerectomie, cu cel puțin 12 luni de la ultima menstruație, tratate continuu cu estetrol 18,9 mg, combinat cu progesteron (P4) 100 mg (vezi și pct. 4.8), procentul de sângerări vaginale a fost de 66,8%, iar cel de tulburări proliferative ale endometrului a fost de 5,4%. Se pot utiliza doze mai mari de P4 sau un alt progestativ aprobat pentru adăugarea la tratamentul cu estrogen, însă nu sunt disponibile date privind siguranța și tolerabilitatea în asociere cu estetrol.

Pentru tratamentul simptomelor postmenopauză, estetrol trebuie administrat numai în cazul simptomelor care afectează negativ calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie efectuată o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor, cel puțin o dată pe an, iar TSH trebuie continuată numai atât timp cât beneficiile depășesc riscurile.

Dovezile privind riscurile asociate cu TSH în tratamentul menopauzei premature sunt limitate. Cu toate acestea, pe baza nivelului scăzut al riscului absolut la femeile mai tinere, raportul dintre beneficii și riscuri pentru aceste femei poate fi mai favorabil decât în cazul femeilor mai în vârstă.

Consult medical/urmărire

Înainte de a iniția sau relua terapia hormonală TSH, trebuie realizată o anamneză completă personală și familială. Examinarea fizică (inclusiv pelviană și mamară) trebuie ghidată de aceasta și de contraindicațiile și atenționările pentru utilizare. În timpul tratamentului, se recomandă controale periodice, cu o frecvență și o natură adaptate fiecărei femei. Femeile trebuie informate cu privire la modificările la nivelul sânilor care trebuie semnalate medicului sau asistentei medicale (vezi „Cancerul de sân” mai jos). Investigațiile, inclusiv prin metode imagistice adecvate, de exemplu mamografie, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening acceptate în prezent, adaptate la nevoile clinice ale fiecărei persoane.

Afecțiuni care necesită supraveghere medicală

Pacienta trebuie supravegheată cu atenție dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, au apărut în trecut și/sau s-au agravat pe parcursul sarcinii sau al tratamentului hormonal anterior. Trebuie luat în considerare faptul că aceste afecțiuni pot reapărea sau se pot agrava pe parcursul tratamentului cu esterol, în special:

- Leiomiom (fibroame uterine) sau endometrioză;
- Factori de risc pentru tulburări tromboembolice (vezi mai jos);
- Factori de risc pentru tumori dependente de estrogeni, de exemplu ereditate de grad I pentru cancerul de sân;
- Hipertensiune arterială;
- Tulburări hepatice (de exemplu adenom hepatic);
- Diabet zaharat, cu sau fără implicare vasculară;
- Colelitiază;
- Migrenă sau cefalee (severă);
- Lupus eritematos sistemic;
- Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos);
- Epilepsie;
- Astm bronșic;
- Otoscleroză.

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Tratamentul trebuie întrerupt dacă se depistează o contraindicație, precum și în următoarele situații:

- Icter sau afectare a funcției hepatice;
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale;
- Apariție pentru prima dată a cefaleei migrenoase;
- Sarcină.

Hiperplazie și carcinom endometrial

La femeile cu uterul intact riscul de apariție a hiperplaziei și carcinomului endometrial este crescut atunci când estrogenii sunt administrați în monoterapie, pentru perioade de timp prelungite. Creșterea riscului de apariție a cancerului endometrial raportată la femeile care utilizează numai estrogeni variază, riscul fiind de 2 până la 12 ori mai mare, comparativ cu femeile care nu utilizează hormoni, în funcție de durata tratamentului și doza de estrogeni (vezi pct. 4.8). După întreruperea tratamentului, riscul poate rămâne crescut timp de cel puțin 10 ani.

Asocirea cu un progestativ în terapia combinată continuă cu estrogen-progestativ la femeile la care nu s-a efectuat histerectomie previne riscul excesiv asociat cu TSH cu estrogeni în monoterapie.

Pe parcursul primelor luni de tratament pot apărea sângerări intermenstruale și pătare. Dacă sângerările intermenstruale sau pătarea apar după o perioadă de tratament sau continuă după întreruperea tratamentului trebuie efectuate investigații pentru a stabili cauza, care pot include biopsie endometrială, pentru a exclude malignitatea endometrială.

Stimularea estrogenică necontracarată poate cauza modificări premaligne sau maligne în focarele reziduale de endometrioză. Ca urmare, la femeile la care s-a efectuat histerectomie din cauza endometriozei, dacă sunt diagnosticate cu endometrioză reziduală, trebuie luată în considerare asocierea de progestative la terapia de substituție hormonală cu estrogeni.

Cancer de sân

Dovezile generale indică un risc crescut de apariție a cancerului de sân la femeile la care se administrează asocierea estrogeni-progestative sau TSH numai cu estrogeni, care depinde de durata administrării TSH.

Monoterapia cu estrogeni

Studiul Inițiativa pentru Sănătatea Femeilor (Women's Health Initiative - WHI) nu a descoperit nicio creștere a riscului de apariție a cancerului de sân la femeile la care s-a efectuat histerectomie care utilizează TSH numai cu estrogeni. Studiile observaționale au raportat în principal o creștere mică a

riscului de diagnosticare a cancerului de sân, care este mai redus comparativ cu riscul constatat la femeile la care se administrează asocieri estrogeni-progestative (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obținute dintr-o meta-analiză amplă au demonstrat că, după întreruperea tratamentului, riscul crescut se va reduce în timp, iar timpul necesar pentru a reveni la valoarea inițială depinde de durata utilizării anterioare a TSH. Când TSH a fost administrată mai mult de 5 ani, riscul poate persista 10 ani sau mai mult.

TSH, în special tratamentul cu asocierea estrogeni-progestative, determină creșterea densității imaginilor observate la mamografie, putând astfel să afecteze în mod negativ depistarea radiologică a cancerului de sân.

Cancer ovarian

Incidența cancerului ovarian este mult mai mică decât cea a cancerului mamar.

Dovezile epidemiologice provenite de la o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care utilizează TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinație estrogen-progestativ, risc care devine evident în decursul a 5 ani de utilizare și scade în timp după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea TSH combinate poate fi asociată cu un risc similar sau ușor mai mic (vezi pct. 4.8).

Tromboembolism venos

TSH este asociat cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de apariție a tromboembolismului venos (TEV), adică a trombozei venoase profunde sau a embolismului pulmonar. Probabilitatea ca un astfel de eveniment să apară este mai mare în primul an de administrare a TSH, față de perioada ulterioară (vezi pct. 4.8).

Pacientele cu statusuri trombofilice diagnosticate prezintă un risc crescut de apariție a TEV, iar TSH poate crește suplimentar acest risc. Ca urmare, TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi pct. 4.3).

Factorii de risc pentru apariția TEV recunoscuți în general includ: utilizare de estrogeni, vârstă mai înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitate ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), sarcină/perioadă postpartum, lupus eritematos sistemic (LES) și cancer. Nu există un consens privind rolul posibil al varicelor venoase în apariția TEV.

Similar tuturor pacienților aflați în perioada post-operatorie, trebuie luate în considerare măsuri profilactice pentru a preveni apariția TEV după intervenții chirurgicale. Dacă după intervenții chirurgicale programate este necesară imobilizare prelungită, se recomandă întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției. Tratamentul nu trebuie reluat până când femeia este complet mobilizată.

La femeile care nu au antecedente personale de TEV, dar au o rudă de gradul I cu antecedente de tromboză la o vârstă tânără, poate fi efectuat screening după consiliere atentă, ținând cont de limitările acestuia (prin screening sunt identificate numai o parte din defectele trombofilice). Dacă este identificat un defect trombofilic, care este însoțit de tromboză la membrii familiei sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o asociere a defectelor) TSH este contraindicată.

La femeile care urmează deja tratament cronic cu anticoagulante este necesară evaluarea cu atenție a raportului risc-beneficiu al utilizării TSH.

Dacă TEV apare după inițierea tratamentului, trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Pacientele trebuie informate să își contacteze imediat medicul atunci când constată apariția unui

posibil simptom de tromboembolism (de exemplu, umflare dureroasă a unui picior, durere în piept instalată brusc, dispnee).

Boala coronariană (BC)

Nu există dovezi provenind din studii clinice controlate, randomizate, privind protecția împotriva infarctului miocardic la femeile cu sau fără BC existentă la care s-a administrat TSH cu asocierea estrogeni-progestative sau numai cu estrogeni.

Monoterapia cu estrogeni

Datele provenind din studii controlate randomizate nu au demonstrat un risc crescut de apariție a BC la femeile la care s-a efectuat histerectomie la care se administrează tratament numai cu estrogeni.

Accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul cu asocierea estrogeni-progestative și monoterapia cu estrogeni se asociază cu o creștere a riscului de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic de până la 1,5 ori. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau timpul de la debutul menopauzei. Cu toate acestea, deoarece riscul inițial de apariție a accidentului vascular cerebral este dependent în mare măsură de vârstă, riscul global de apariție a accidentului vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta (vezi pct. 4.8).

Alte afecțiuni

Estrogenii pot cauza retenție lichidiană și, ca urmare, pacientele cu disfuncție cardiacă sau renală trebuie monitorizate cu atenție.

Femeile cu hipertrigliceridemie pre-existentă trebuie monitorizate cu atenție în timpul terapiei de substituție cu estrogeni sau substituție hormonală, deoarece, în prezența acestei afecțiuni, au fost raportate cazuri rare de creșteri mari ale concentrației plasmatice a trigliceridelor, care determină pancreatită în timpul tratamentului cu estrogeni.

Estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.

Estrogenii determină creșterea globulinei care leagă hormonii tiroidieni (thyroid binding globulin – TBG), care determină creșterea valorilor hormonului tiroidian total circulant, măsurat prin iodul legat de proteine (protein-bound iodine – PBI), valorilor T4 (prin analiza cu coloane sau radio-imunologică) sau valorilor T3 (prin analiza radio-imunologică). Absorbția T3 pe rezine este scăzută, reflectând valoarea crescută a TBG. Concentrațiile T4 liber și T3 liber nu se modifică. Pot fi crescute valorile serice ale altor proteine de legare, precum globulina care leagă hormonii corticoizi (corticoid binding globulin – CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (sex-hormone-binding globulin – SHBG), determinând creșterea corticosteroidelor și, respectiv, a steroidilor sexuali circulanți. Concentrațiile hormonilor activi biologic sau liberi nu se schimbă. Pot fi crescute concentrațiile altor proteine plasmatice (substratul angiotensinogen/reninei, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Utilizarea TSH nu îmbunătățește funcția cognitivă. Există unele dovezi privind riscul crescut de demență probabilă la femeile care încep utilizarea TSH continuu combinat sau numai cu estrogeni după vârsta de 65 de ani.

Creșteri ale alaninaminotransferazei (ALT)

În timpul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecția cu virusul hepatitei C (VHC) cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină, creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. În plus, la pacientele tratate cu glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, au fost observate creșteri ale valorilor

ALT în cazul în care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul concomitent cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra niciun medicament cu estrogeni; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care utilizau acești alți estrogeni, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu următoarele scheme conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Vezi pct. 4.5.

Excipienți

Lactoză

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra estetrolului

Estetrol este glucuronoconjugat în principal prin intermediul enzimei 2B7 UDP-glucuronoziltransferaza (UGT). Nu a fost observată nicio interacțiune relevantă clinic între estetrol și inhibitorul puternic al UGT, acid valproic.

Enzimele citocromului P450 (CYP450) nu joacă un rol major în metabolizarea estetrolului. O interacțiune a estetrolului cu substanțe cunoscute pentru inducerea sau inhibarea enzimelor CYP450 este, prin urmare, puțin probabilă.

Efectele estetrolului asupra altor medicamente

Pe baza studiilor de inhibiție *in vitro*, o interacțiune a estetrolului cu metabolizarea altor substanțe active este puțin probabilă.

Interacțiuni farmacodinamice

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru VHC reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. În plus, de asemenea, la pacientele tratate cu glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, s-au observat creșteri ale ALT la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC.

Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul concomitent cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra nici un estrogen; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu următoarele scheme conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină, glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.4.)

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se recomandă utilizarea FYLREVVY în timpul sarcinii. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere a (vezi pct. 5.3). Pe baza acestor date obținute la animale, nu pot fi excluse efectele adverse determinate de acțiunea hormonală a substanței active.

Rezultatele majorității studiilor epidemiologice efectuate până în prezent relevante în privința expunerii fetale accidentale la estrogeni nu indică niciun efect teratogen sau fetotoxic.

Alăptarea

Nu se recomandă utilizarea FYLREVVY în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se recomandă utilizarea FYLREVVY la femeile cu potențial fertil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

FYLREVVY nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Efecte nedorite

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicamente raportate la femeile postmenopauză la care nu s-a efectuat histerectomie, cu cel puțin 12 luni de la menstruația trecută, expuse la estetrol în asociere cu progesteron, au inclus îngroșarea endometrială (> 4 mm, 71,3%), hemoragia vaginală (66,8%) și tulburările proliferative la nivelul endometriului (TPE) (5,4%). Celelalte reacții adverse cele mai frecvente raportate la femeile cu sau fără uter au fost angorjarea sânilor (8,7%) și durerea mamară (5,6%). Cu excepția reacțiilor adverse la medicamente legate de uter, nu a existat nicio altă diferență în profilul de siguranță la femeile cu sau fără uter.

Listă tabelară a reacțiilor adverse la medicament

Siguranța esterolului a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 2 și în două studii de fază 3 (Studiul 1 și Studiul 2) care au inclus 2 606 femei postmenopauză (1 290 au fost tratate cu estetrol 14,2 mg sau 18,9 mg în monoterapie, la 463 s-a administrat placebo iar 853 cu cel puțin 12 luni de la menstruația trecută au fost tratate cu estetrol 18,9 mg continuu combinat cu P4 100 mg).

Reacțiile adverse la medicament observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate în Tabelul 1 și sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi stabilită pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Candidoză vulvovaginală	
Tumori benigne, maligne și nespecificate		Leiomiom uterin	

(incluzând chisturi și polipi)			
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli	
Tulburări vasculare			Tromboembolism venos
Tulburări gastrointestinale		Durere abdominală în partea inferioară ^a , Durere abdominală, Distensie abdominală Greață Constipație	
Afecțiuni ale pielii și țesuturilor subcutanate			Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri la nivelul extremităților	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Hemoragie vaginală ^b , Îngroșare a endometrului	Tulburări proliferative la nivelul endometrului, Durere mamară, Angorjare a sânelor, Durere la nivelul mamelonului, Spasm uterin, Secreții vaginale Prurit vulvovaginal	Hiperplazie endometrială, Polip endometrial, Adenomioză, Formațiuni la nivelul sânelui ^d , Tumefiere mamară ^e , Chist ovarian,
Tulburări generale și condiții ale locului de administrare		Astenie	Edeme periferice
Investigații		Creștere în greutate	

^a Include durere pelvină

^b Include hemoragie uterină și sângerare intermenstruală

^c Include polip cervical și polip uterin

^d Include tumoare Phyllodes, chist mamar, rezultat anormal la scanarea mamară

^e Include mărirea sânelor, congestie mamară

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Riscul de apariție a cancerului de sân

- La femeile la care se administrează tratament cu asocierea estrogeni-progestative pentru mai mult de 5 ani este raportat un risc de până la 2 ori mai mare de a avea cancer de sân diagnosticat.
- Riscul crescut la femeile la care se administrează tratament numai cu estrogeni este mai mic, comparativ cu riscul observat la femeile care utilizează asocierea estrogeni-progestative.
- Nivelul de risc depinde de durata utilizării (vezi pct. 4.4).
- Estimările riscului absolut bazate pe rezultatele celui mai mare studiu randomizat, controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celei mai mari meta-analize a studiilor epidemiologice prospective sunt prezentate mai jos.

Cea mai amplă meta-analiză a studiilor epidemiologice prospective

Riscul suplimentar estimat de apariție a cancerului de sân după 5 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1 000 femei care nu au utilizat niciodată TSH	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1 000 femei care au utilizat TSH după 5 ani
-------------------------------	--	--------------	--

	într-o perioadă de 5 ani (50-54 ani)*		
TSH numai cu estrogeni			
50	13.3	1.2	2.7
TSH cu asocierea estrogeni-progestative			
50	13.3	1.6	8.0

* Extrase din ratele incidenței înainte de includerea în studiu, Anglia, 2015, la femei cu IMC 27 (kg/m²).

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă în funcție de țara UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va schimba, de asemenea, proporțional.

Risc suplimentar estimat de cancer de sân după 10 ani de utilizare la femeile cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1 000 femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 10 ani (50-59 ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1 000 femei care au utilizat TSH după 10 ani
TSH numai cu estrogeni			
50	26.6	1.3	7.1
TSH cu asocierea estrogeni-progestative			
50	26.6	1.8	20.8

* Extrase din ratele incidenței înainte de includerea în studiu, Anglia, 2015, la femei cu IMC 27 (kg/m²).

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă în funcție de țara UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va schimba, de asemenea, proporțional.

Studiul WHI din SUA - riscul suplimentar de cancer apariție a cancerului de sân după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1 000 femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 10 ani (50-59 ani) *	Rata riscului & Î 95%	Cazuri suplimentare la 1 000 femei care au utilizat TSH într-o perioadă de 5 ani (Î 95%)
Tratament numai cu estrogen CEE			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
Tratament cu asocierea estrogeni-progestative CEE+MPA ‡			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

* Studiu WHI efectuat la femei la care s-a efectuat histerectomie, care nu a prezentat o creștere a riscului de apariție a cancerului de sân.

‡ Atunci când analiza a fost limitată la femei care nu au utilizat TSH înainte de studiu nu a fost niciun risc crescut aparent pe parcursul primilor 5 ani de tratament: după 5 ani riscul a fost mai mare decât la femeile care nu utilizează tratament.

Riscul de apariție a cancerului endometrial

- Femei în postmenopauză care au uter

Riscul de apariție a cancerului endometrial este de aproximativ 5 cazuri la fiecare 1 000 femei care au uter și nu utilizează TSH.

La femeile care au uter nu este recomandată utilizarea TSH numai cu estrogeni, deoarece crește riscul de apariție a cancerului endometrial (vezi pct. 4.4).

Creșterea riscului de apariție a cancerului endometrial a variat în studiile epidemiologice în funcție de durata utilizării monoterapiei cu estrogeni și de doza de estrogeni, între 5 și 55 cazuri suplimentare diagnosticate la fiecare 1 000 femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani.

Adăugarea unui progestativ la monoterapia cu estrogeni pentru cel puțin 12 zile la fiecare ciclu poate preveni acest risc crescut. În studiul Million Women utilizarea TSH combinat (secvențial sau continuu) timp de 5 ani nu a determinat creșterea riscului de apariție a cancerului endometrial (RR de 1,0 (0,8- 1,2)).

Cancerul ovarian

Utilizarea TSH cu estrogeni în monoterapie sau în combinația estrogeni-progestative a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de diagnostic de cancer ovarian (vezi pct. 4.4).

O meta-analiză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a demonstrat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent TSH, comparativ cu femeile care nu au utilizat niciodată TSH (RR 1,43; ÎI 95% 1,31- 1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care utilizează TSH timp de cinci ani, a rezultat circa 1 caz suplimentar la 2 000 de utilizatoare. Dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2 000, într-o perioadă de 5 ani

Riscul de apariție a tromboembolismului venos

TSH este asociat cu un risc relativ de 1,3- 3 ori mai mare de apariție a tromboembolismului venos (TEV), adică a trombozei venoase profunde sau a embolismului pulmonar. Probabilitatea ca un astfel de eveniment să apară este mai mare în primul an de administrare a TSH (vezi pct. 4.4). Sunt prezentate rezultatele studiului WHI:

Studiile WHI - Riscul suplimentar de apariție a TEV după 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1 000 femei în grupul cu administrare de placebo într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1 000 femei care au utilizat TSH
Monoterapie cu estrogeni cu administrare pe cale orală*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Terapie cu asocierea estrogeni-progestative cu administrare pe cale orală			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

*Studiu efectuat la femei fără uter

Riscul de apariție a bolii coronariene

- Riscul de apariție a bolii coronariene este ușor crescut la utilizatoarele TSH cu asocierea estrogeni-progestative după vârsta de 60 de ani (vezi pct. 4.4).

Riscul de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic

- Utilizarea monoterapiei cu estrogeni și a tratamentului cu asocierea estrogeni-progestative este asociată cu un risc relativ de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic crescut de până la 1,5 ori. Riscul de apariție a accidentului vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării TSH.
- Riscul relativ nu depinde de vârstă sau de durata utilizării dar, deoarece riscul inițial este dependent în mare măsură de vârstă, riscul global de apariție a accidentului vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta, vezi pct. 4.4.

Studiile WHI combinate - Riscul suplimentar de accident vascular cerebral ischemic* pe parcursul a 5 ani de utilizare

Grupa de vârstă (ani)	Incidența la 1 000 femei în grupul cu administrare de placebo într-o perioadă de 5 ani	Rata riscului & ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1 000 femei care au utilizat TSH într-o perioadă de 5 ani
50- 59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

*nu s-a făcut nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și cel hemoragic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului cu estrogeni pot include greață, vărsături, angorjare a sânilor, amețeli, dureri abdominale, somnolență/oboseală și poate apărea sângerare de întrerupere. Pe baza studiilor efectuate cu estetrol în doze unice de 94,4 mg și doze repetate de 37,8 mg, pot apărea și simptome de sensibilitate la nivelul mamelonului și durere pelvină.

Nu există un antidot specific, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, estrogeni naturali și de semisinteză, simpli, cod ATC: G03CA10

Mecanism de acțiune

Substanța activă, estetrolul sintetic, este identic din punct de vedere chimic și biologic cu estetrolul endogen, care este produs în timpul sarcinii de către ficatul fătului uman.

Estetrolul înlocuiește pierderea producerii de estrogen la femeile aflate la menopauză și ameliorează simptomele menopauzei, inclusiv simptome vasomotorii (SMV).

Informații despre studiile clinice

Eficacitatea clinică și siguranța estetrolului 14,2 mg și estetrolului 18,9 mg au fost evaluate în două studii clinice multicentrice de fază 3 (Studiul 1 și Studiul 2). Ambele studii au avut două părți: Partea 1 (randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo), care s-a concentrat în principal pe eficacitate și Partea 2 (deschis, cu braț unic), care s-a concentrat pe siguranță.

Ameliorarea simptomelor deficitului de estrogen

Eficacitatea esterolului pentru ameliorarea SMV a fost evaluată la femeile aflate în postmenopauză cu SMV moderate până la severe în Partea 1 a studiilor 1 și 2. În total, au fost randomizate 628 de femei histerectomizate (dintre care 419 au fost tratate cu estetrol 14,2 mg sau 18,9 mg și 209 cu administrare de placebo) și 591 de femei nehisterectomizate (dintre care 392 au fost tratate cu estetrol 14,2 mg sau 18,9 mg și 199 cu administrare de placebo).

Cei patru indicatori primari de eficacitate pentru ambele studii au fost schimbarea față de valoarea de referință a frecvenței săptămânale și a severității medii a SMV moderate până la severe la 4 săptămâni și 12 săptămâni.

Ameliorarea simptomelor menopauzei a fost obținută în primele săptămâni de tratament și menținută pe toată durata perioadei de tratament.

În ambele studii clinice pivot, inclusiv la femeile nehisterectomizate cu cel puțin 12 luni de la ultima menstruație și la femeile histerectomizate, dozele de estetrol 14,2 mg și estetrol 18,9 mg administrate oral, zilnic, au arătat o reducere statistic semnificativă a frecvenței săptămânale a SMV moderate până

la severe la 4 săptămâni, comparativ cu placebo. Reducerea semnificativă statistic a fost menținută și la 12 săptămâni de tratament.

Dozele de 18,9 mg estetrol administrate oral, zilnic au arătat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a severității SMV moderate până la severe la 4 și 12 săptămâni, comparativ cu placebo. O reducere semnificativă statistic a severității SMV a fost observată și în cazul estetrolului 14,2 mg la ambele momente în Studiul 1, dar nu și în Studiul 2.

Rezultatele (analize post-hoc) modificării frecvenței săptămânale și severității medii a SMV moderat până la severe din Studiul 1 Partea 1 și Studiul 2 Partea 1 sunt prezentate în Tabelul 2 pentru estetrol 14,2 mg și în Tabelul 3 pentru estetrol 18,9 mg.

Tabel 2: Efectul estetrol 14,2 mg asupra frecvenței săptămânale și severității medii a SMV moderate până la severe la săptămâna 4 și săptămâna 12 – Femei nehisterectomizate și care aveau cel puțin 12 luni de la ultima menstruație și femei histerectomizate (Studiul 1, Partea 1 și Studiul 2, Partea 1)

Parametru	Studiul 1, Partea 1		Studiul 2, Partea 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
Frecvența SMV				
Valoarea de referință				
Media (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,91)	79,67 (41,013)
Schimbare față de valoarea de referință la săptămâna 4				
Media LS (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
ÎÎ 95%	(-20,64 -1,65)	-	(-18,36 -1,05)	-
valoarea p vs. placebo (SE)	0,0181	-	0,0249	-
Schimbare față de valoarea de referință la săptămâna 12				
Media LS (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
ÎÎ 95%	(-27,41 -7,64)	-	(-22,26 - 4,38)	-
valoarea p vs. placebo (SE)	0,0002	-	0,0020	-
Severitatea SMV				
Valoarea de referință				
Media (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Schimbare de valoarea de referință la săptămâna 4				
Media LS (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
ÎÎ 95%	(-0,51 - 0,06)	-	(- 0,28 - 0,12)	-
valoarea p vs. placebo (SE)	0,0096	-	0,5901	-
Schimbare de la valoarea de referință la săptămâna 12				
Media LS (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
ÎÎ 95%	(-0,78 - 0,30)	-	(-0,25 - 0,17)	-

valoarea p vs. placebo	<0,0001	-	0,8533	-
------------------------	---------	---	--------	---

Î: interval de încredere; Media LS: modificarea mediei celor mai mici pătrate față de valoarea de referință estimată dintr-un model MMRM; MMRM: Model cu efecte mixte pentru evaluări repetate; SD: deviere standard; SE: eroare standard.

Tabel 3: Efectul estetrol 18,9 mg asupra frecvenței săptămânale și severității medii a SMV moderate până la severe în săptămâna 4 și săptămâna 12 – Femei nehisterectomizate care aveau cel puțin 12 luni de la ultima menstruație și femei histerectomizate (Studiul 1, Partea 1 și Studiul 2, Partea 1)

Parametru	Studiul 1, Partea 1		Studiul 2, Partea 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
Frecvența SMV				
Valoarea de referință				
Media (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Schimbare de la valoarea de referință la săptămâna 4				
Media LS (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
Î 95%	(-25,60 - 6,96)	-	(-19,04 - 1,85)	-
valoarea p vs. placebo	0,0002	-	0,0138	-
Schimbare de la valoarea de referință la săptămâna 12				
Media LS (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
Î 95%	(-32,39 -12,92)	-	(-24,51 -6,67)	-
valoarea p vs. placebo	<0,0001	-	0,0002	-
Severitatea SMV				
Valoarea de referință				
Media (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Schimbare de la valoarea de referință la săptămâna 4				
Media LS (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
Î 95%	(-0,55 -0,10)	-	(-0,46 -0,06)	-
valoarea p vs. placebo	0,0022	-	0,0075	-
Schimbare de la valoarea de referință la săptămâna 12				
Media LS (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Diferența medie LS vs. placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
Î 95%	(-0,89 - 0,42)	-	(-0,64 - 0,22)	-
valoarea p vs. placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

Î: interval de încredere; Media LS: modificarea mediei celor mai mici pătrate față de valoarea de referință estimată dintr-un model MMRM; MMRM: Model cu efecte mixte pentru evaluări repetate; SD: deviere standard; SE: eroare standard

Siguranța endometrială

Siguranța endometrială a estetrolului 18,9 mg, în cazul terapiei continue în asociere cu P4 100 mg, a fost evaluată la 346 de femei postmenopauză nehisterectomizate, într-un studiu deschis de 1 an (Studiul 1, Partea 2), dintre care 325 au avut o biopsie endometrială evaluabilă după 1 an. În subpopulația femeilor cu cel puțin 12 luni de la ultima menstruație, siguranța endometrială a fost evaluată la 316 femei, dintre care 298 au avut o biopsie endometrială evaluabilă după 1 an.

În timpul studiului clinic, evaluările biopsiilor endometriale realizate la 12 luni sau la întreruperea prematură a studiului au evidențiat un caz de hiperplazie endometrială fără atipie, niciun caz de hiperplazie endometrială cu atipie și niciun caz de cancer endometrial (N=1/325, 0,3%; ÎI 95% bilateral: 0,0 1,7%). În analiza post-hoc, pentru subpopulația de femei nehisterectomizate cu cel puțin 12 luni de la ultima menstruație (n=298), estimarea punctuală a fost de 0,3% (ÎI 95% pe bilateral: 0,0 1,9%).

Tipuri de sângerare

În Studiul 1 Partea 2, la 853 de femei nehisterectomizate cu cel puțin 12 luni de la ultima menstruație s-a administrat continuu estetrol 18,9 mg în asociere cu P4 100 mg, timp de până la 53 de săptămâni. Absența sângerării sau a pătării a fost observată la 37,8% dintre femei în lunile 10- 12 de tratament. Sângerarea și/sau pătarea au apărut la 77,2% dintre femei în primele trei luni de tratament și la 62,2% în lunile 10- 12 de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Estetrolul este absorbit rapid după ingestie. După administrarea estetrolului în doze de 14,2 mg și 18,9 mg sub formă de comprimate, concentrațiile plasmatice maxime medii de 17,9 ng/ml și respectiv 17,3- 20,75 ng/ml sunt atinse la 0,47- 0,63 ore de la ingestia unei singure doze. Gradul de expunere la estetrol este similar, indiferent de ingestia de alimente. Concentrația maximă observată în plasmă (C_{max}) a estetrolului este redusă cu aproximativ 50% după ingestia de alimente. Concentrația maximă a estetrolului este atinsă mai devreme în condiții de repaus alimentar, decât în condiții de alimentație (timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime observate (T_{max}) este de 0,5 ore în condiții de repaus alimentar, comparativ cu 1 oră în condiții de alimentație).

Pe baza rezultatelor studiului privind echilibrul de masă, biodisponibilitatea estetrolului a fost estimată la cel puțin 69%.

După administrarea de doze repetate de estetrol 14,2 mg o dată pe zi, timp de 14 zile, $T_{max,se}$ median este de aproximativ 0,5 ore. Starea de echilibru se atinge după 6-8 zile. La starea de echilibru, C_{max} , concentrația medie și concentrația minimă (nivelul minim) sunt de 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml și respectiv 1,42 ng/ml.

După administrarea de doze repetate de estetrol 18,9 mg o dată pe zi, timp de 8 zile, $T_{max,se}$ median este de aproximativ 0,5 ore. Starea de echilibru se atinge după 6-8 zile. La starea de echilibru, C_{max} , concentrația medie și concentrația minimă (nivelul minim) sunt de 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml și respectiv 1,59 ng/ml.

Distribuție

Farmacocinetica estetrolului se caracterizează printr-o fază de distribuție rapidă; acesta este distribuit și probabil reabsorbit prin ciclul enterohepatic în primele 18 ore după administrarea orală. Volumul de distribuție determinat după administrarea orală a unei singure doze de 14,2 mg a fost crescut, indicând faptul că estetrolul este distribuit pe scară largă în țesuturi.

Estetrolul nu se leagă de SHBG. Estetrol prezintă legare moderată față de proteinele plasmatice umane (45,5 până la 50,4%). Estetrolul este distribuit în mod egal între hematii și plasmă.

Studiile *in vitro* au indicat că estetrolul este un substrat al transportorilor de P-glicoproteine (P-gp) și proteine de rezistență la cancerul de sân (BCRP). Cu toate acestea, este improbabil ca administrarea concomitentă de medicamente care afectează activitatea P-gp și BCRP să cauzeze o interacțiune medicamentoasă relevantă clinic cu estetrolul.

Metabolizare

După administrarea pe cale orală, estetrol este supus metabolizării intense de fază 2, pentru a forma conjugăți glucuronizi și sulfăți. Cei doi metaboliți principali, estetrol-3-glucuronocojugat și estetrol-16- glucuronocojugat, prezintă activitate estrogenică neglijabilă. UGT2B7 este izoforma dominantă implicată în metabolizarea estetrol într-un glucuronocojugat direct. Estetrol este supus sulfatării, în principal prin intermediul estrogen-sulfotransferazei specifice (SULT1E1).

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al estetrol a fost observat ca fiind de aproximativ 2 ore, atât după administrarea unei singure doze, cât și în condiții de echilibru.

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de soluție orală [^{14}C]-estetrol 15 mg, aproximativ 69% din radioactivitatea totală recuperată a fost detectată în urină, iar 21,9% în materiile fecale.

Liniaritate/non-liniaritate

Concentrațiile plasmatice de estetrol nu prezintă nicio deviație relevantă de la proporționalitatea conform dozei într-un interval de doze cuprins între 4,7 mg și 94,4 mg (administrare unică).

Condiții la starea de echilibru

Starea de echilibru este atinsă după 6 până la 8 zile. După administrarea orală repetată o dată pe zi de estetrol 14,2 mg sau 18,9 mg, concentrațiile plasmatice maxime ale estetrolului sunt de aproximativ 16,69 ng/ml și, respectiv, 19,60 ng/ml, fiind atinse la 0,18-2 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice medii sunt de 3,08 ng/ml și, respectiv, 3,50 ng/ml. Acumularea este foarte limitată, cu o arie de sub curba concentrației plasmatice maxime (ASC) în cazul utilizării zilnice, la starea de echilibru, cu 60% mai mare decât după o singură doză și fără creștere observată a C_{\max} .

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu cu doza unică de 18,9 mg estetrol administrată oral la femei cu funcție hepatică normală, insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A), insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) și insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Rezultatele arată că rapoartele C_{\max} și ASC_{inf} pentru estetrol au fost de ~1,7 ori mai mari, respectiv ~1,1 ori, în insuficiența hepatică ușoară, față de subiecții cu funcție hepatică normală; de ~1,9 ori mai mari, respectiv ~1,0 ori, în insuficiență hepatică moderată, față de subiecții cu funcție hepatică normală și de ~5,4 ori mai mari, respectiv ~1,9 ori, în insuficiență hepatică severă, față de subiecți cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Pentru a evalua efectul bolii renale asupra farmacocineticii estetrolului a fost efectuat un studiu cu doza unică de 18,9 mg estetrol administrată oral la femei cu funcție renală normală, insuficiență renală ușoară (rată absolută de filtrare glomerulară (RFG) < 90 până la ≥ 60 ml/min), afectare renală moderată (RFG < 60 până la ≥ 30 ml/min) și afectare renală severă (RFG < 30 ml/min).

C_{\max} și ASC_{inf} pentru estetrol au fost de ~1,1 ori și, respectiv ~1,7 de ori mai mari, în caz de insuficiență renală ușoară, față de subiecții cu funcție renală normală; de ~1,8 ori și, respectiv ~ 2,3 ori mai mari în caz de insuficiență renală moderată, față de subiecții cu funcție renală normală, și de ~1,5 ori și, respectiv ~2,3 ori mai mari în caz de insuficiență renală severă, față de subiecții cu funcție renală normală.

Clearance-ul renal (Clr) a scăzut cu 20% în grupul cu insuficiență renală ușoară, cu 40% în grupul cu insuficiență renală moderată și cu 71% în grupul cu insuficiență renală severă, comparativ cu grupul cu funcție renală normală.

Rezultatele studiului indică faptul că expunerea plasmatică crescută la estetrol la subiecții cu insuficiență renală moderată și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, ar putea avea relevanță clinică (vezi pct. 4.2).

Alte grupe speciale de pacienți

Grupuri etnice

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în privința proprietăților farmacocinetice ale estetrolului între femeile japoneze și caucaziene după administrarea unei doze unice de estetrol 14,2 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate cu estetrol au indicat efectele estrogenice așteptate.

În special, studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au demonstrat efecte embriotoxice și fetotoxice la animale, care sunt considerate specifice speciei.

Estetrolul nu este considerat genotoxic. Cu toate acestea, este cunoscut faptul că, din cauza acțiunii lor hormonale, steroizii sexuali pot determina creșterea anumitor țesuturi și tumori dependente de hormoni.

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că estetrolul poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic și pentru compartimentul apei subterane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidonglicolat de sodiu (Tip A)

Amidon de porumb

Povidonă K30

Stearat de magneziu (E572)

Film

Hipromeloză (E464)

Hidroxipropilceluloză (E463)

Talc (E553b)

Ulei hidrogenat din semințe de bumbac

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din PVC/aluminiu care conține 28 comprimate filmate în cutie, împreună cu un etui pentru păstrare.

Mărimi de ambalaj:

28, 84 sau 168 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FYLREVVY 14.2 mg comprimate filmate

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18.9 mg comprimate filmate

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea lotului

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapesta
Ungaria

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respectiv.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZĂRII DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizare privind siguranța

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (APP) va depune primul RPAS pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate
estetrol

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 14,2 mg estetrol (sub formă de estetrol monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

28 comprimate filmate
84 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

FYLREVVY 14,2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate
estetrol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA DE DEPOZITARE ETUI

CUTIE DE DEPOZITARE ETUI

Fylrevy

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FYLREVY 18,9 mg comprimate filmate
estetrol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 18,9 mg estetrol (sub formă de estetrol monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

28 comprimate filmate
84 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

FYLREVVY 18,9 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FYLREVVY 18,9 mg comprimate filmate
estetrol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA DE DEPOZITARE ETUI

CUTIE DE DEPOZITARE ETUI

Fylrevy

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate

FYLREVVY 18,9 mg comprimate filmate
estetrol

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este FYLREVVY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați FYLREVVY
3. Cum să luați FYLREVVY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează FYLREVVY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este FYLREVVY și pentru ce se utilizează

FYLREVVY este o Terapie de Substituție Hormonală (TSH). Conține hormonul natural estrogen, estetrol. FYLREVVY este utilizat la:

- femeile aflate în postmenopauză cărora le-a fost scos uterul (operația de histerectomie) și;
- femeile aflate în postmenopauză cu uter intact (la care nu s-a efectuat histerectomie) și care nu au avut menstruație naturală de cel puțin 12 luni.

Ameliorarea simptomelor care apar după menopauză

În timpul menopauzei, cantitatea de estrogen produsă de corpul unei femei scade. Acest lucru poate cauza apariția de simptome cum sunt: senzația de căldură la nivelul feței, gâtului și pieptului ("bufeuri"). FYLREVVY ameliorează aceste simptome după menopauză. FYLREVVY vă va fi prescris numai dacă simptomele vă afectează grav viața de zi cu zi.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați FYLREVVY

Istoric medical și controale regulate

Utilizarea TSH implică riscuri care trebuie luate în considerare atunci când se decide dacă se începe sau dacă se continuă utilizarea acesteia.

Experiența în tratamentul femeilor cu menopauză precoce (din cauza insuficienței ovariene sau din motive chirurgicale) este limitată. Dacă aveți menopauză precoce, riscul implicat de utilizarea TSH poate fi diferit. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Înainte de a începe (sau relua) TSH, medicul dumneavoastră vă va adresa întrebări despre istoricul medical al dumneavoastră și al familiei dumneavoastră. Este posibil ca medicul să decidă efectuarea

unei examinări fizice. Aceasta poate include examinarea sânilor și/sau o examinare internă, dacă este necesar.

După ce ați început tratamentul cu FYLREVVY, trebuie să vă prezentați la medic pentru controale periodice (cel puțin o dată pe an). În cadrul acestor controale, discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu FYLREVVY.

Mergeți la controlul periodic al sânilor, conform recomandărilor medicului.

Nu utilizați FYLREVVY

Dacă oricare dintre situațiile de mai jos este valabilă în cazul dumneavoastră, nu sunteți sigură în privința oricăreia dintre situațiile de mai jos, **discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a utiliza FYLREVVY.

Nu luați FYLREVVY:

- Dacă sunteți **alergică** (hipersensibilă) la **estestrol** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat în secțiunea 6);
- Dacă aveți sau ați avut **vreodată cancer de sân**, sau dacă sunteți suspectată că îl aveți;
- Dacă aveți **cancer sensibil la estrogeni**, cum este cancerul mucoasei care căptușește uterul (endometru) sau dacă există suspiciunea că aveți;
- Dacă aveți **sângerare din vagin fără o cauză cunoscută**;
- Dacă aveți **îngroșare în exces a mucoasei care căptușește uterul** (*hiperplazie endometrială*) care nu este tratată;
- Dacă aveți sau ați avut vreodată un **cheag de sânge la nivelul unei vene** (*tromboză*), cum sunt cele de la nivelul membrelor inferioare (*tromboză venoasă profundă*) sau al plămânilor (*embolism pulmonar*);
- Dacă aveți o **tulburare a coagulării sângelui** (cum sunt deficitul de proteină C, proteină S sau antitrombină);
- Dacă aveți sau ați avut recent o boală cauzată de prezența cheagurilor de sânge la nivelul arterelor, cum sunt **infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală**;
- Dacă aveți sau ați avut vreodată o **boală a ficatului** și valorile testelor funcționale ale ficatului nu au revenit la normal;
- Dacă aveți o problemă rară la nivelul sângelui numită „porfirie”, care se transmite la copii în cadrul familiilor (este moștenită).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus apare pentru prima dată în timpul utilizării FYLREVVY, întrerupeți imediat utilizarea acestuia și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați FYLREVVY, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată vreuna dintre următoarele probleme, înainte de a începe tratamentul, deoarece acestea pot reveni sau se pot agrava în timpul tratamentului cu FYLREVVY. Dacă este cazul, trebuie să mergeți mai des la medic pentru control:

- fibroame în interiorul uterului;
- creșterea a mucoasei care căptușește uterul în afara uterului (endometrioză) sau un istoric de creștere în exces a mucoasei care căptușește uterul (hiperplazie endometrială);
- risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge (vezi "Cheaguri de sânge la nivelul unei vene (tromboză)");
- risc crescut de apariție a unei forme de cancer sensibil la estrogen (adică dacă mama, o soră sau o bunică au avut cancer de sân);
- tensiune arterială mare;
- o tulburare a ficatului, cum este o tumoare benignă a ficatului;
- diabet zaharat;
- pietre la nivelul veziculei biliare;
- migrenă sau dureri severe de cap;

- o boală a sistemului imunitar care afectează mai multe organe ale corpului (lupus eritematos sistemic, LES);
- epilepsie;
- astm bronșic;
- o boală care afectează timpanul și auzul (otoscleroză);
- concentrații foarte crescute de grăsimi în sânge (trigliceride);
- retenție de lichide din cauza problemelor la nivelul inimii sau rinichilor;
- angioedem ereditar sau dobândit.

Întrerupeți utilizarea FYLREVV și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră

Dacă observați oricare dintre următoarele în timpul utilizării TSH:

- oricare dintre situațiile menționate de la punctul "NU utilizați FYLREVV";
 - îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter). Acestea pot fi semne ale unei boli a ficatului;
 - umflare a feței, limbii și/sau a gâtului și/sau dificultate la înghițit sau urticarie, împreună cu dificultate la respirație, care sugerează un angioedem;
 - o creștere mare a tensiunii arteriale (simptomele pot fi dureri de cap, oboseală, amețeli);
 - dureri de cap asemănătoare migrenelor, care apar pentru prima dată;
 - dacă rămâneți gravidă;
 - dacă observați semne ale apariției unui cheag de sânge, cum ar fi:
 - umflare și înroșire la nivelul picioarelor, însoțite de durere;
 - durere în piept apărută brusc;
 - respirație dificilă;
- Pentru mai multe informații, vezi "Cheaguri de sânge la nivelul unei vene (tromboză)"

Notă: FYLREVV nu este o metodă contraceptivă. Dacă au trecut mai puțin de 12 luni de la ultima sângerare menstruală sau aveți vârsta sub 50 de ani, este posibil să fie nevoie în continuare să utilizați o metodă contraceptivă suplimentară pentru a preveni apariția sarcinii. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

TSH și cancer

Îngroșarea excesivă a mucoasei care căptușește uterul (hiperplazie endometrială) și cancerul la nivelul mucoasei care căptușește uterul (cancer endometrial)

Utilizarea TSH numai cu estrogeni va cauza creșterea riscului de îngroșare în exces a mucoasei care căptușește uterul (hiperplazie endometrială) și de apariție a cancerului la nivelul mucoasei care căptușește uterul (cancer endometrial).

Administrarea unui progestativ în asociere cu tratamentul estrogenic pentru cel puțin 12 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile vă oferă protecție față de acest risc suplimentar. Astfel, dacă mai aveți uterul, medicul vă va prescrie separat un progestativ. Dacă uterul v-a fost scos (vi s-a efectuat o histerectomie), discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza acest medicament în siguranță fără un progestativ.

În medie, 5 din 1000 femei care mai au uter și care nu utilizează TSH vor fi diagnosticate cu cancer endometrial între vârstele de 50 și 65 de ani.

Între 10 și 60 femei din 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani care mai au uter și care utilizează TSH numai cu estrogeni vor fi diagnosticate cu cancer endometrial (adică între 5 și 55 cazuri suplimentare), în funcție de doză și de durata tratamentului.

FYLREVV conține o doză mai mare de estrogeni, comparativ cu alte medicamente TSH numai cu estrogen.

Nu se cunoaște riscul de apariție a cancerului endometrial în timpul utilizării FYLREVV în asociere cu un progestativ.

Cancer de sân

Dovezile demonstrează că utilizarea terapiei de substituție hormonală cu combinația estrogen-progestativ sau a terapiei de substituție hormonală (TSH) numai cu estrogen mărește riscul de apariție a cancerului de sân. Riscul suplimentar depinde de durata utilizării TSH. Riscul suplimentar devine evident în decurs de 3 ani de utilizare. După oprirea TSH, riscul crescut se va diminua în timp, dar poate persista 10 ani sau mai mult dacă ați utilizat TSH mai mult de 5 ani.

Comparație

În medie, între 13 și 17 femei din 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează TSH vor fi diagnosticate cu cancer de sân într-o perioadă de 5 ani.

La femeile cu vârsta de 50 de ani care încep să utilizeze TSH doar cu estrogen, pe parcursul a 5 ani, vor exista 16-17 cazuri la 1 000 de utilizatoare (adică 0 până la 3 cazuri suplimentare).

La femeile cu vârsta de 50 de ani care încep să utilizeze TSH cu combinația estrogen-progestativ pe parcursul a 5 ani, vor exista 21 de cazuri la 1 000 utilizatoare (adică 4 până la 8 cazuri suplimentare).

Dintre femeile cu vârsta între 50 și 59 de ani care nu utilizează TSH, în medie, vor fi diagnosticate cu cancer de sân 27 de femei din 1 000, pe parcursul a 10 ani.

La femeile cu vârsta de 50 de ani care încep să utilizeze TSH doar cu estrogen, pe parcursul a 10 ani, vor exista 34 de cazuri la 1 000 de utilizatoare (adică 7 cazuri suplimentare).

La femeile cu vârsta de 50 de ani care încep să utilizeze TSH cu combinația estrogen-progestative, pe parcursul a 10 ani, vor exista 48 de cazuri la 1 000 de utilizatoare (adică 21 de cazuri suplimentare).

Verificați-vă sânii în mod regulat. Adresați-vă medicului dacă observați vreo modificare cum sunt:

- încrețire a pielii;
- modificări ale mamelonului;
- orice noduli pe care îi puteți vedea sau simți;

În plus, vi se recomandă să participați în programe de control prin mamografie, atunci când vă sunt oferite. În acest caz, este important să spuneți asistentei medicale sau medicului care vă efectuează radiografia că utilizați TSH, deoarece acest medicament vă poate crește densitatea sânilor, putând afecta, astfel, rezultatul mamografiei. Atunci când densitatea sânului este crescută, este posibil ca mamografia să nu depisteze toți nodulii.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este rar – mult mai rar decât cancerul mamar. Utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinația estrogen-progestativ a fost asociată cu ușoară creștere a riscului de cancer ovarian.

Riscul de cancer ovarian variază în funcție de vârstă. De exemplu, dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2 000, într-o perioadă de 5 ani. La femeile care au luat TSH timp de 5 ani, vor exista circa 3 cazuri la 2 000 utilizatoare (adică aproximativ 1 caz suplimentar).

Efectul TSH asupra inimii și circulației sângelui

Cheaguri de sânge la nivelul unei vene (tromboză)

Riscul de apariție a unui **cheag de sânge la nivelul unei vene** este de aproximativ 1,3 până la 3 ori mai mare la utilizatoarele TSH, comparativ cu femeile care nu utilizează, mai ales în timpul primului an de utilizare.

Cheagurile de sânge pot fi grave și dacă unul se deplasează la nivelul plămânului, poate cauza durere în piept, senzație de lipsă de aer, leșin sau chiar deces.

Probabilitatea de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene este mai mare pe măsură ce înaintați în vârstă și dacă vreuna dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă vreuna dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- nu puteți merge o perioadă lungă de timp din cauza unei intervenții chirurgicale majore, leziuni sau afecțiuni (vezi pct. 3, „Dacă este nevoie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală”);
- sunteți foarte supraponderală (IMC > 30 kg/m²);
- aveți orice tulburare a coagulării sângelui, care necesită tratament de lungă durată cu un medicament utilizat pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge;
- dacă oricare dintre rudele apropiate a avut vreodată un cheag de sânge la nivelul piciorului, plămânului sau al altui organ;
- aveți lupus eritematos sistemic (LES);
- aveți cancer;

Pentru semnele unui cheag de sânge, vezi "Întrerupeți utilizarea FYLREVY și adresați-vă imediat la medicului dumneavoastră".

Comparație

În medie, analizând femeile cu vârsta de aproximativ 50 de ani care nu utilizează TSH, pe o perioadă de 5 ani, este de așteptat ca la 4 până la 7 din 1000 femei să apară un cheag de sânge la nivelul unei vene.

La femeile cu vârsta de aproximativ 50 de ani care utilizează TSH cu asocierea estrogen-progestative o perioadă de peste 5 ani, vor fi 9 până la 12 cazuri la 1000 femei (adică 5 cazuri în plus).

La femeile cu vârsta de aproximativ 50 de ani al căror uter a fost îndepărtat chirurgical și care au utilizat TSH numai cu estrogeni o perioadă de peste 5 ani, vor fi 5 până la 8 cazuri la 1000 femei (adică 1 caz în plus).

Boală a inimii (infarct de miocardic)

Nu există nici o dovadă că utilizarea TSH va preveni apariția unui infarct miocardic.

Riscul de apariție a unei boli a inimii este ușor mai mare la femeile cu vârsta peste 60 de ani care utilizează TSH cu asocierea estrogen-progestative, comparativ cu cele care nu utilizează nicio TSH.

La femeile al căror uter a fost îndepărtat chirurgical și care utilizează TSH numai cu estrogeni nu este niciun risc crescut de apariție a unei boli a inimii.

Accident vascular cerebral

Riscul de apariție a unui accident vascular cerebral este de aproximativ 1,5 ori mai mare la utilizatoarele de TSH, comparativ cu femeile care nu utilizează TSH. Numărul cazurilor suplimentare de accident vascular cerebral indus de utilizarea TSH va crește odată cu vârsta.

Comparație

În medie, analizând femeile cu vârsta de aproximativ 50 de ani care nu utilizează TSH, pe o perioadă de 5 ani, este de așteptat ca la 8 din 1000 femei să apară un accident vascular cerebral. La femeile cu vârsta de aproximativ 50 de ani care utilizează TSH o perioadă de peste 5 ani, vor fi 11 cazuri la 1 000 femei (adică 3 cazuri în plus).

Alte afecțiuni

- TSH nu va preveni pierderea memoriei. Există unele dovezi privind un risc mai mare de pierdere a memoriei la femeile care încep utilizarea TSH după vârsta de 65 de ani. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Copii și adolescenți

FYLREVY nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

FYLREVV împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără rețetă, cu plante medicinale sau alte produse naturale.

Unele medicamente pot interfera cu efectul unor medicamente TSH. FYLREVV are un potențial scăzut de a interacționa cu alte medicamente.

TSH poate afecta modul în care acționează alte medicamente:

- Schema conținând asocierea medicamentoasă pentru virusul hepatitic C (VHC) reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, precum și schema glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir poate determina creșteri ale rezultatelor testelor funcției ficatului în sânge (creșteri ale enzimei hepatice ALT) la femeile care utilizează comprimate contraceptive (CHC) care conțin etinilestradiol. FYLREVV conține estetrol în loc de etinilestradiol. Nu se cunoaște dacă poate apărea o creștere a valorii enzimei hepatice ALT la utilizarea FYLREVV împreună cu această schemă cu medicamente în asociere pentru VHC.

Teste de laborator

Dacă vi se efectuează un test de sânge, spuneți medicului dumneavoastră sau personalului de laborator că utilizați FYLREVV, deoarece acesta poate influența rezultatele anumitor teste.

FYLREVV împreună cu alimente și băuturi

FYLREVV poate fi administrat cu sau fără alimente, dacă este necesar, cu o mică cantitate de apă.

Sarcina și alăptarea

FYLREVV este destinat doar femeilor aflate la menopauză. Dacă rămâneți gravidă, opriți administrarea FYLREVV și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

FYLREVV nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

FYLREVV conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pentru fiecare comprimat filmat, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum să luați FYLREVV

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Medicul dumneavoastră va încerca să vă prescrie doza cea mai mică pentru a vă trata simptomele, pentru o perioadă cât mai scurtă posibil.

La femeile fără uter, trebuie utilizat FYLREVV 18,9 mg.

Dacă credeți că doza este prea mare sau nu este suficient de mare, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Luați un comprimat pe zi, aproximativ la aceeași oră, dacă este nevoie cu puțină apă.

Se recomandă administrarea continuă.

Femeile cu uter intact pot prezenta sângerări vaginale neregulate sau pătare (pierdere minimă de sânge, care necesită cel mult un tampon) în timpul administrării FYLREVV, în special în primele 3

luni de tratament. În cazul unor sângerări vaginale persistente sau semnificative, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă încă aveți uter, FYLREVV trebuie administrat în combinație cu un progestogen, în mod continuu, conform prescripției medicului.

Dacă luați mai mult FYLREVV decât trebuie

Nu s-au raportat reacții adverse grave ca urmare a administrării mai multor comprimate FYLREVV.

Dacă luați mai multe comprimate FYLREVV odată, este posibil să vă aveți greață, dureri în partea inferioară a abdomenului, dureri la nivelul mameloanelor, vărsături sau sângerări vaginale.

Dacă ați luat prea multe comprimate FYLREVV sau dacă ați constatat că un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Dacă uitați să luați FYLREVV

Dacă uitați să luați un comprimat la ora obișnuită, luați-l cât mai curând posibil. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, nu luați comprimatul uitat și continuați cu următorul comprimat la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Comprimatele uitate pot crește probabilitatea apariției sângerărilor intermenstruale sau a pătării la femeile cu uter intact.

Dacă încetați să luați FYLREVV

Puteți întrerupe administrarea FYLREVV în orice moment. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe administrarea FYLREVV.

Dacă este nevoie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală

Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, spuneți medicului chirurg că luați FYLREVV. Este posibil să fie necesar să întrerupeți administrarea FYLREVV cu aproximativ 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției, pentru a reduce riscul de apariție a unui cheag de sânge (vezi pct. 2, Cheaguri de sânge la nivelul unei vene (tromboză)). Întrebați medicul când puteți relua administrarea FYLREVV.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele afecțiuni sunt raportate mai frecvent la femeile care utilizează TSH, comparativ cu femeile care nu utilizează TSH:

- cancer de sân;
- îngroșare anormală sau cancer la nivelul mucoasei care căptușește uterul (hiperplazie endometrială sau cancer);
- cancer ovarian;
- cheaguri de sânge la nivelul venelor din membrele inferioare sau din plămâni (tromboembolism venos);
- boală a inimii;
- accident vascular cerebral;
- posibilă pierdere a memoriei dacă TSH este început după vârsta de 65 de ani.

Nu există experiență cu TSH care conține estetrol.

Pentru mai multe informații privind aceste reacții adverse, vezi punctul 2.

Următoarele reacții adverse au fost asociate cu utilizarea FYLREVV:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- sângerare vaginală;
- îngroșare a mucoasei uterine (îngroșare endometrială);

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecție vaginală fungică (candidoză);
- creștere non-canceroasă la nivelul uterului (leiomiom uterin);
- amețeli;
- dureri în partea inferioară a abdomenului,
- dureri abdominale;
- balonare;
- senzație de rău (greață);
- constipație
- durere în brațe sau picioare (durere la nivelul extremităților);
- creștere anormală a mucoasei uterine (proliferare neobișnuită a endometrului);
- dureri la nivelul sânilor;
- sensibilitate la nivelul sânilor;
- dureri la nivelul mameloanelor;
- contracții uterine;
- secreții vaginale;
- mâncărimi la nivelul vulvei sau vaginului (prurit vulvovaginal);
- oboseală extremă (astenie);
- creștere în greutate.

Mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 de persoane):

- cheaguri de sânge periculoase în vene, de exemplu:
 - o la nivelul piciorului sau labei piciorului (tromboză venoasă profundă);
 - o la nivelul plămânilor (embolism pulmonar);
- erupție pe piele însoțită de mâncărime (urticarie);
- îngroșare excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială);
- polipi (mici formațiuni) în uter;
- pătrundere a mucoasei uterului (endometrul) în stratul muscular al uterului (adenomioză);
- nodul la nivelul sânilor;
- sâni umflați;
- saculeț cu lichid la nivelul ovarelor (chist ovarian);
- umflare a brațelor sau picioarelor (edem periferic).

Următoarele reacții adverse au fost raportate la alte TSH:

- afecțiuni ale vezicii biliare;
- diverse afecțiuni ale pielii:
 - modificare a culorii pielii, mai ales la nivelul feței sau gâtului, cunoscută sub numele de "pete de sarcină" (cloasmă);
 - noduli dureroși roșiatici pe piele (eritem nodos);
 - erupție pe piele cu zone roșii sau iritații în formă de țintă (eritem polimorf).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentului medical. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează FYLREVV

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține FYLREVVY

- Substanța activă este estetrol.

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 14,2 mg estetrol (sub formă de estetrol monohidrat).

FYLREVVY 18,9 mg comprimate acoperite cu film

Fiecare comprimat acoperit cu film conține 18,9 mg estetrol (sub formă de estetrol monohidrat).

- Celelalte componente sunt:

Nucleu: lactoză monohidrat, amidonglicolat de sodiu (vezi pct. 2, FYLREVVY conține lactoză și sodiu"), amidon de porumb, povidonă K30, stearat de magneziu (E572).

Film: hipromeloză (E464), hidroxipropilceluloză (E463), talc (E553b), ulei hidrogenat din semințe de bumbac, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).

Cum arată FYLREVVY și conținutul ambalajului

FYLREVVY 14,2 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare portocalie, cu diametrul de 6 mm, rotund, biconvex, marcat pe o față cu un logo în formă de picătură.

FYLREVVY 18,9 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare galbenă, cu diametrul de 6 mm, rotund, biconvex, marcat pe o față cu un logo în formă de picătură.

FYLREVVY se prezintă sub formă de blistere transparente din PVC/Al care conțin 28 de comprimate filmate ambalate într-o cutie de carton, împreună cu un etui pentru depozitare.

Mărimi de ambalaj: 28, 84 sau 168 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținător al autorizației de punere pe piață

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

Fabricanții

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapesta
Ungaria

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.