

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety
FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 14,2 mg estetrolu (vo forme monohydrátu estetrolu).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 42,9 mg monohydrátu laktózy.

FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 18,9 mg estetrolu (vo forme monohydrátu estetrolu).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 37,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta je oranžová, okrúhla, bikonvexná s priemerom 6 mm a s vyrazeným logom v tvare kvapky na jednej strane.

FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta je žltá, okrúhla, bikonvexná s priemerom 6 mm a s vyrazeným logom v tvare kvapky na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (*hormone replacement therapy*, HRT) pri príznakoch nedostatku estrogénu u žien po menopauze a hysterektómii.

Hormonálna substitučná liečba (HRT) pri príznakoch nedostatku estrogénu u žien po menopauze bez hysterektómie, u ktorých od poslednej menštruácie uplynulo najmenej 12 mesiacov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

FYLREVY obsahuje estrogén v monoterapii.

Dávkovanie

Jedna tableta sa má užívať perorálne jedenkrát denne približne v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla, v prípade potreby zapíť malým množstvom vody.
Odporúča sa kontinuálne podávanie.

Na začatie a pokračovanie liečby symptómov menopauzy sa má použiť najnižšia účinná dávka po čo najkratšiu dobu (pozri aj časť 4.4).

Ženy s maternicou

Liečba sa má začať s liekom FYLREVY 14,2 mg. Ak nie je dostatočná odpoveď vo forme zmiernených symptómov, dávka sa môže zvýšiť na liek FYLREVY 18,9 mg.

Gestagén schválený na doplnenie k estrogénovej liečbe sa má pridávať kontinuálne.

Ženy po hysterektómii

Dávka má byť 18,9 mg lieku FYLREVY.

U žien po hysterektómii, u ktorých predtým nebola diagnostikovaná endometrióza, sa neodporúča pridávať progesterón.

Začiatok alebo zmena liečby

U žien, ktoré neužívajú HRT, alebo u žien, ktoré prechádzajú z HRT s obsahom estrogénu v monoterapii alebo z kontinuálnej kombinovanej HRT, sa liečba môže začať v ktorýkoľvek vhodný deň. U žien, ktoré prechádzajú z cyklického alebo sekvenčného HRT režimu, sa má liečba začať v deň nasledujúci po ukončení predchádzajúceho liečebného režimu.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak pacientka zabudne užiť tabletu, tableta sa má užiť čo najskôr. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, v liečbe sa má pokračovať ďalšou tabletou bez užitia zabudnutej tablety.

Vynechané tablety môžu u žien s maternicou zvýšiť pravdepodobnosť nepravidelného krvácania alebo špinenia.

Porucha funkcie pečene

Estetrol je kontraindikovaný u žien so závažnou poruchou funkcie pečene, pokiaľ sa hodnoty funkcie pečene nevrátia do normálu (pozri časť 4.3).

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Estetrol sa neodporúča ženám so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek.

U pacientok s mierne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie estetrolu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu HRT pri symptómoch nedostatku estrogénu u žien po menopauze.

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť estetrolu sa neskúmala u žien, ktoré začínajú liečbu vo veku od 65 rokov.

Pre túto populáciu nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známa, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka.
- Známe, prekonané alebo suspektné estrogén-dependentné malígne nádory (napr. rakovina endometria).
- Nediagnostikované krvácanie z genitálií.
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Predchádzajúca alebo súčasná venózna tromboembólia (hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia).
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu).
- Prítomné alebo anamnéza závažného ochorenia pečene, pokiaľ sa hodnoty pečeňových funkcií nevrátili do normálu.
- Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V pivotalnej štúdií fázy 3 u žien bez hysterektómie s najmenej 12 mesiacmi od poslednej menštruácie liečených estretolom v dávke 18,9 mg kontinuálne v kombinácii s progesterónom (P4) v dávke 100 mg (pozri tiež časť 4.8) bolo percento vaginálneho krvácania 66,8 % a percento poruchy proliferatívneho endometria 5,4 %. Môžu sa použiť vyššie dávky P4 alebo iný gestagén indikovaný ako doplnok k liečbe estrogénom, údaje o bezpečnosti a znášanlivosti v kombinácii s estretolom však nie sú k dispozícii.

Na liečbu postmenopauzálnych symptómov sa má estretol začať podávať iba pri symptómoch, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa má aspoň raz ročne dôkladne zhodnotiť pomer rizík a prínosov a HRT má pokračovať len dotedy, kým prínos prevažuje nad rizikom.

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa rizík spojených s HRT pri liečbe predčasnej menopauzy. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien však môže byť pomer prínosov a rizík pre tieto ženy priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie pacientky

Pred začatím alebo obnovením liečby HRT je potrebné odobrať kompletnú osobnú a rodinnú anamnézu. Lekárske vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) má zohľadňovať túto anamnézu a kontraindikácie a upozornenia pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontrolné vyšetrenia s frekvenciou a charakterom individuálne prispôbeným pacientke. Pacientky majú byť poučené o tom, aké zmeny v prsníkoch majú hlásiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere (pozri „Rakovina prsníka“ nižšie). Vyšetrenia vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, sa majú vykonávať v súlade s aktuálne akceptovanými skriningovými postupmi, upravenými podľa klinických potrieb pacientky.

Ochorenia vyžadujúce sledovanie pacientky

Ak je prítomný niektorý z nasledujúcich stavov, vyskytol sa v minulosti a/alebo sa zhoršil počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientka sa má dôkladne sledovať. Treba vziať do úvahy, že tieto stavy sa môžu počas liečby estrofolom opakovať alebo zhoršiť, najmä:

- Leiomyóm (myómy maternice) alebo endometrióza.
- Rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie).
- Rizikové faktory estrogén-dependentných nádorov, napr. dedičnosť 1. stupňa rakoviny prsníka.
- Hypertenzia.
- Poruchy funkcie pečene (napr. adenóm pečene).
- Diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho.
- Cholelitiáza.
- Migréna alebo (silná) bolesť hlavy.
- Systémový lupus erythematosus.
- Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie).
- Epilepsia.
- Astma.
- Otokleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba sa má ukončiť v prípade zistenia kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

- Žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene.
- Významné zvýšenie krvného tlaku.
- Nový výskyt migrenózneho bolesti hlavy.
- Gravidita.

Hyperplázia a karcinóm endometria

U žien s intaktnou maternicou sa riziko hyperplázie a karcinómu endometria zvyšuje, keď sa estrogény podávajú v monoterapii dlhší čas. Hlásené zvýšenie rizika rakoviny endometria u pacientiek užívajúcich estrogén v monoterapii sa v závislosti od trvania liečby a dávky estrogénu pohybuje od 2 do 12-násobne vyššie v porovnaní s pacientkami, ktoré ho neužívali (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže zvýšené riziko pretrvávajúť najmenej 10 rokov.

Pridanie gestagénu do kontinuálnej kombinovanej estrogénovej-gestagénovej liečby u žien bez hysterektómie zabraňuje zvýšenému riziku spojenému s HRT s estrogénom v monoterapii.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie a špinenie. Ak sa nepravidelné krvácanie alebo špinenie objaví po určitom čase liečby, alebo pokračuje aj po ukončení liečby, je potrebné vyšetriť príčinu, čo môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie malignity endometria.

Neoponovaná stimulácia estrogénom v monoterapii môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii v reziduálnych ložiskách endometriózy. Preto sa má u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu kvôli endometrióze, zvážiť pridanie gestagénov k estrogénovej substituicnej liečbe, ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

Rakovina prsníka

Celkové dôkazy preukazujú zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogénovú-gestagénovú alebo HRT s estrogénom v monoterapii, ktoré závisí od trvania HRT.

Liečba estrogénom v monoterapii

V štúdiu *Women's Health Initiative* (WHI) sa nezistilo žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich estrogénovú HRT v monoterapii. Observačné štúdie väčšinou hlásili malé zvýšenie rizika diagnostikovania rakoviny prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako u pacientiek liečených kombináciou estrogénu-gestagénu (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej metaanalýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom znižuje a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúcej HRT. Ak HRT trvala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo dlhšie.

HRT, najmä kombinovaná liečba estrogénom a gestagénom, zvyšuje hustotu mamografických snímok, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka.

Epidemiologické dôkazy z rozsiahlej metaanalýzy naznačujú mierne zvýšené riziko u žien užívajúcich len estrogénovú HRT alebo kombinovanú estrogénovú-gestagénovú HRT, ktoré sa prejaví do 5 rokov užívania a po ukončení užívania časom klesá.

Niektoré ďalšie štúdie, vrátane štúdie WHI, naznačujú, že užívanie kombinovanej HRT môže byť spojené s podobným alebo mierne menším rizikom (pozri časť 4.8).

Venózny tromboembolizmus

HRT je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. hlbokéj žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku HRT ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HRT môže toto riziko zvýšiť. HRT je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Medzi všeobecne uznávané rizikové faktory pre VTE patrí užívanie estrogénov, vyšší vek, rozsiahly chirurgický zákrok, dlhodobá imobilizácia, obezita (index telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m²), gravidita/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. Neexistuje konsenzus o možnom význame kľúčových žíl pri VTE.

Rovnako ako u všetkých pacientok po operácii, je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia na prevenciu VTE po operácii. Ak po plánovanej operácii nasleduje dlhodobá imobilizácia, odporúča sa dočasné prerušenie HRT 4 až 6 týždňov pred operáciou. Liečba sa nemá znovu začať, kým žena nebude úplne mobilná.

U žien bez osobnej anamnézy VTE, ale s príbuzným prvého stupňa s anamnézou trombózy v mladom veku, môže byť po dôkladnom poučení pacientky o jeho obmedzeniach odporúčaný skríning (skríningom sa identifikuje iba časť trombofilných porúch). Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá sa spája s trombózou u rodinných príslušníkov, alebo ak je porucha „závažná“ (napr. deficit antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HRT je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už chronicky užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje dôkladné zváženie prínosu a rizika HRT.

Ak sa po začatí HRT vyvinie VTE, liek sa má vysadiť. Pacientky musia byť poučené, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak spozorujú potenciálny tromboembolický príznak (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dyspnoe).

Ochorenie koronárnych artérií (*coronary artery disease, CAD*)

Z randomizovaných kontrolovaných štúdií nie sú dôkazy o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim CAD alebo bez neho, ktoré dostávali kombinovanú estrogénovú-gestagénovú alebo HRT s estrogénom v monoterapii.

Liečba estrogénom v monoterapii

Randomizované kontrolované údaje nezistili zvýšené riziko CAD u žien po hysterektómii užívajúcich estrogén v monoterapii.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogénová-gestagénová a samostatná estrogénová liečba sú spojené s až 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa nemení s vekom ani s časom od menopauzy. Keďže však východiskové riziko cievnej mozgovej príhody silne závisí od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien užívajúcich HRT sa s vekom zvyšuje (pozri časť 4.8).

Iné ochorenia

Estrogény môžu spôsobiť zadržiavanie tekutín, a preto je potrebné dôkladne sledovať pacientky s poruchou srdcovej činnosti a funkcie obličiek.

Ženy s už potvrdenou hypertriacylglycerolémiou majú byť počas estrogénovej substitučnej liečby alebo hormonálnej substitučnej liečby dôkladne sledované, pretože pri estrogénovej liečbe v tomto stave boli hlásené zriedkavé prípady veľkého zvýšenia plazmatických triacylglycerolov spôsobujúceho pankreatitídu.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyreoidné hormóny (*thyroid binding globulin, TBG*), čo vedie k zvýšeniu celkového cirkulujúceho hormónu štítnej žľazy, meraného hladinami jódu viazaného na proteíny (*protein-bound iodine, PBI*), tyroxínu (T4) (na kolóne alebo rádioimunologickým vyšetrením) alebo trijódtyronínu (T3) (rádioimunologickým vyšetrením). Vychytávanie T3 živicou je znížené, čo reflektuje zvýšený TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 zostávajú nezmenené. V sére môžu byť zvýšené aj iné väzbové proteíny, t. j. globulín viažuci kortikoidy (*corticoid binding globulin, CBG*) a globulín viažuci pohlavné hormóny (*sex-hormone-binding globulin, SHBG*), čo spôsobuje zvýšenie hladiny kortikosteroidov a pohlavných steroidov v krvnom obeh, v uvedenom poradí. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov zostávajú nezmenené. Môžu byť zvýšené aj iné plazmatické proteíny (substrát angiotenzinogénu/renínu, alfa-I-antitrypsín, ceruloplazmín).

Užívanie HRT nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začnú užívať kontinuálnu kombinovanú liečbu alebo HRT estrogénom v monoterapii po 65. roku života.

Zvýšené hladiny alanínaminotransferázy (ALT)

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými na infekcie spôsobené vírusom hepatitídy C (HCV) kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom a bez neho boli zvýšené hladiny ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice referenčného intervalu (*upper limit of normal, ULN*) signifikantne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (*combined hormonal contraceptives, CHC*). Okrem toho sa aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo

sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom pozorovalo zvýšenie hodnôt ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC. Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je napr. estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho, mali podobnú mieru zvýšenia hladín ALT ako ženy, ktoré nedostávali žiadne estrogény. Vzhľadom na obmedzený počet žien užívajúcich tieto iné estrogény je však potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní s nasledujúcimi kombinovanými liečebnými režimami: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho, glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Pozri časť 4.5.

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na estetrol

Estetrol sa prevažne glukuronizuje enzýmom UDP-glukuronozyltransferáza (UGT) 2B7. Nebola pozorovaná žiadna klinicky významná interakcia s estetrolom a silným inhibítorom UGT, kyselinou valproovou. Enzýmy cytochrómu P450 (CYP450) nemajú hlavný význam v metabolizme estetrolu. Interakcia estetrolu s látkami, o ktorých je známe, že indukujú alebo inhibujú enzýmy CYP450, je preto nepravdepodobná.

Účinky estetrolu na iné lieky

Na základe štúdií inhibície *in vitro* je interakcia estetrolu s metabolizmom iných liečiv nepravdepodobná.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických štúdií s kombinovaným liečebným režimom v liečbe HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho boli zvýšenia hladín ALT vyššie ako 5-násobok ULN významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC. Okrem toho, aj pri užívaní glekapreviru/pibrentasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru sa pozorovalo zvýšenie hladín ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú napríklad CHC.

Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je napr. estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho, mali mieru zvýšenia hladín ALT podobnú ako ženy, ktoré neužívali žiadne estrogény. Vzhľadom na obmedzený počet žien užívajúcich tieto iné estrogény je však potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní s nasledujúcimi kombinovanými liečebnými režimami: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho, glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Liek FYLREVVY nie je indikovaný počas gravidity. Ak dôjde k otehotneniu počas liečby, liečba sa má okamžite ukončiť.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe skúseností so zvieratami nemožno vylúčiť škodlivé účinky spôsobené hormonálnym účinkom liečiva.

Výsledky väčšiny doterajších epidemiologických štúdií týkajúcich sa neúmyselnej expozície plodu estrogénom nepreukázali žiadne teratogénne ani toxické účinky na plod.

Dojčenie

FYLREVVY nie je indikovaný v období dojčenia.

Fertilita

FYLREVVY nie je indikovaný ženám vo fertilnom veku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

FYLREVVY nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u žien po menopauze bez hysterektómie, u ktorých od poslednej menštruácie uplynulo najmenej 12 mesiacov a boli vystavené estetrolu spolu s progesterónom, zahŕňalo zhrubnutie endometria (> 4 mm, 71,3 %), vaginálne krvácanie (66,8 %) a porucha proliferatívneho endometria (*disordered proliferative endometrium*, DPE) (5,4 %). Ďalšími najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami u žien s maternicou alebo bez nej boli citlivosť prsníkov (8,7 %) a bolesť prsníkov (5,6 %). Okrem nežiaducich účinkov súvisiacich s maternicou sa nezistil žiadny iný rozdiel v bezpečnostnom profile u žien s maternicou alebo bez nej.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnosť estetrolu bola hodnotená v jednom klinickom skúšaní fázy 2 a dvoch klinických skúšaní fázy 3 (skúšanie 1 a skúšanie 2), ktoré zahŕňali 2 606 žien po menopauze (1 290 bolo liečených samostatným estetrolom v dávke 14,2 mg alebo 18,9 mg, 463 dostávalo placebo a 853 s uplynutím najmenej 12 mesiacov od poslednej menštruácie bolo liečených kontinuálne estetrolom v dávke 18,9 mg v kombinácii s P4 v dávke 100 mg).

Nežiaduce účinky pozorované počas klinických skúšaní sú uvedené v tabuľke 1 a sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		Vulvovaginálna kandidóza	

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Leiomyóm maternice	
Poruchy nervového systému		Závrat	
Poruchy ciev			Venózný tromboembolismus
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť v dolnej časti brucha ^a , Bolesť brucha, Abdominálna distenzia, Nauzea, Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť v končatinách	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie ^b , Zhrubnutie endometria	Porucha proliferatívneho endometria, Bolesť prsníkov, Citlivosť prsníkov, Bolesť bradaviek, Kŕč maternice, Vaginálny výtok, Vulvovaginálny pruritus	Hyperplázia endometria, Polyp endometria ^c , Adenomyóza, Útvar v prsníku ^d , Opuch prsníka ^e , Ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia	Periférny opuch
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	

a Zahŕňa bolesť panvy

b Zahŕňa krvácanie z maternice a nepravidelné krvácanie

c Zahŕňa polyp krčka maternice a polyp maternice

d Zahŕňa fyloidný nádor, cystu prsníka, abnormálne výsledky rádiologického vyšetrenia prsníka

e Zahŕňa zväčšenie prsníkov, prekrvenie prsníkov

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Riziko rakoviny prsníka

- U žien užívajúcich kombinovanú estrogénovú-gestagénovú liečbu dlhšie ako 5 rokov sa hlásilo až dvojnásobne zvýšené riziko diagnostikovania rakoviny prsníka.
- Zvýšené riziko u pacientok liečených estrogénom v monoterapii je nižšie ako u pacientok liečených kombináciou estrogénu-gestagénu.
- Úroveň rizika závisí od trvania užívania (pozri časť 4.4).
- Sú prezentované odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie (štúdia WHI) a najväčšej metaanalýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

Najväčšia metaanalýza prospektívnych epidemiologických štúdií

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek v čase začiatku liečby HRT (roky)	Incidenca na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HRT počas 5-ročného obdobia (50 – 54 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 pacientok na HRT po 5 rokoch
HRT s estrogénom v monoterapii			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom			
50	13,3	1,6	8,0

*Prevzaté z východiskových hodnôt incidencie v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI = 27 (kg/m²)

Poznámka: Keďže sa pozadie výskytu rakoviny prsníka v jednotlivých krajinách EÚ líši, úmerne sa zmení aj počet ďalších prípadov rakoviny prsníka.

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek v čase začiatku liečby HRT (roky)	Incidenca na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HRT počas 10-ročného obdobia (50 – 59 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 pacientok na HRT po 10 rokoch
HRT s estrogénom v monoterapii			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom			
50	26,6	1,8	20,8

*Prevzaté z východiskových hodnôt incidencie v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI = 27 (kg/m²)

Poznámka: Keďže sa pozadie výskytu rakoviny prsníka v jednotlivých krajinách EÚ líši, úmerne sa zmení aj počet ďalších prípadov rakoviny prsníka.

Štúdie WHI v USA – dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Incidenca na 1000 žien, ktoré dostávali placebo počas 5 rokov	Pomer rizika 95 % IS	Ďalšie prípady na 1000 pacientok na HRT po 5 rokoch (95 % IS)
CEE s estrogénom v monoterapii			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogén-gestagén			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Štúdiá WHI u žien bez maternice, ktorá nepreukázala zvýšené riziko rakoviny prsníka.

‡ Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré pred štúdiou neužívali HRT, počas prvých 5 rokov liečby sa nepreukázalo žiadne zvýšené riziko: po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u pacientok, ktoré neužívali HRT.

Riziko rakoviny endometria

- Ženy po menopauze s maternicou

Riziko rakoviny endometria je približne u 5 z každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HRT.

U žien s maternicou sa užívanie HRT s estrogénom v monoterapii neodporúča, pretože zvyšuje riziko rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od trvania liečby a dávky estrogénu v monoterapii sa zvýšenie rizika rakoviny endometria v epidemiologických štúdiách pohybovalo od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných na každých 1 000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie gestagénu k liečbe estrogénom v monoterapii počas najmenej 12 dní v každom cykle môže tomuto zvýšenému riziku zabrániť. V štúdií *Million Women Study* užívanie kombinovanej HRT (sekvenčnej alebo kontinuálnej) počas 5 rokov nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8 – 1,2)).

Rakovina vaječníkov

Užívanie HRT estrogénom v monoterapii alebo kombinovanej estrogénovej-gestagénovej HRT sa spája s mierne zvýšeným rizikom diagnostikovania rakoviny vaječníkov (pozri časť 4.4).

Metaanalýza 52 epidemiologických štúdií preukázala zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HRT, v porovnaní so ženami, ktoré HRT nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 až 54 rokov užívajúcich HRT 5 rokov to vedie k približne 1 ďalšiemu prípadu na 2 000 pacientok. U žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HRT, bude rakovina vaječníkov diagnostikovaná približne u 2 žien z 2 000 počas 5 rokov.

Riziko venózneho tromboembólie

HRT sa spája s 1,3 – 3-násobne zvýšeným relatívnym rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. hlbokoj žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku užívania hormonálnej liečby (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií *Women's Health Initiative* (WHI) sú prezentované:

Štúdie WHI – Dodatočné riziko VTE počas 5 rokov užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Incidenca na 1000 žien, ktoré dostávali placebo počas 5 rokov	Pomer rizika 95 % IS	Ďalšie prípady na 1000 pacientok na HRT
Liečba samotným perorálnym estrogénom*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinovaná perorálna liečba estrogénom-gestagénom			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Štúdiá so ženami bez matrice

Riziko ochorenia koronárnych artérií

- Riziko ochorenia koronárnych artérií je mierne zvýšené u pacientok užívajúce kombinovanú estrogénovú-gestagénovú HRT vo veku nad 60 rokov (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody

- Užívanie estrogénu v monoterapii a kombinácie estrogénu s gestagénom je spojené s až 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej cievnnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnnej mozgovej príhody sa počas užívania HRT nezvyšuje.
- Toto relatívne riziko nezávisí od veku ani od trvania užívania, ale keďže východiskové riziko je výrazne závislé od veku, celkové riziko cievnnej mozgovej príhody u žien užívajúcich HRT sa bude s vekom zvyšovať, pozri časť 4.4.

Kombinácia štúdií WHI - dodatočné riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody* po 5 rokoch užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Incidenca na 1000 žien, ktoré dostávali placebo počas 5 rokov	Pomer rizika 95 % IS	Ďalšie prípady na 1000 pacientok na HRT počas 5 rokov
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*nerozlišovalo sa medzi ischemickou a hemoragickou cievnou mozgovou príhodou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania liekmi obsahujúcimi estrogén môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, citlivosť prsníkov, závraty, bolesť brucha, ospalosť/únavu a môže sa vyskytnúť krvácanie z vysadenia lieku. Na základe štúdií vykonaných s jednorazovou dávkou 94,4 mg a viacnásobnými dávkami 37,8 mg estetrolu sa môžu vyskytnúť aj príznaky citlivosti bradaviek a bolesti panvy. Neexistuje žiadne špecifické antidotum a liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné, ATC kód: G03CA10

Mechanizmus účinku

Liečivo, syntetický estetrol, je chemicky a biologicky identické s endogénnym estetrolom, ktorý sa produkuje počas gravidity v pečeni ľudského plodu.

Estetrol nahrádza stratu produkcie estrogénu u žien v menopauze a zmiernuje menopauzálne príznaky vrátane vazomotorických symptómov (*vasomotor symptoms*, VMS).

Informácie z klinických skúšaní

Klinická účinnosť a bezpečnosť estetrolu 14,2 mg a estetrolu 18,9 mg boli hodnotené v dvoch multicentrických klinických skúšaní fázy 3 (skúšanie 1 a skúšanie 2). Obe skúšania mali dve časti: časť 1 (randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná) zameraná najmä na účinnosť a časť 2 (nezaslepená, s jednou skupinou pacientov) zameraná na bezpečnosť.

Zmiernenie príznakov nedostatku estrogénu

Účinnosť estetrolu na zmiernenie VMS bola hodnotená u žien po menopauze so stredne závažnými až závažnými VMS v 1. časti skúšania 1 a 2. Celkovo bolo randomizovaných 628 žien po hysterektómii (z ktorých 419 bolo liečených estetrolom 14,2 mg alebo 18,9 mg a 209 bolo podávané placebo) a 591 žien bez hysterektómie (z ktorých 392 bolo liečených estetrolom 14,2 mg alebo 18,9 mg a 199 bolo podávané placebo).

Štyri spoločné primárne cieľové ukazovatele účinnosti pre obe skúšania boli zmena oproti východiskovej hodnote v týždennej frekvencii a priemernej závažnosti stredne závažných až závažných VMS po 4 týždňoch a 12 týždňoch.

Zmiernenie menopauzálnych príznakov sa dosiahlo počas prvých niekoľkých týždňov liečby a udržalo sa počas celého liečebného obdobia.

V oboch pivotných klinických skúšaní, ktoré zahŕňali ženy bez hysterektómie s najmenej 12 mesiacmi od poslednej menštruácie a ženy po hysterektómii, perorálne dávky estetrolu 14,2 mg a estetrolu 18,9 mg jedenkrát denne preukázali štatisticky významné zníženie týždennej frekvencie stredne závažných až závažných VMS po 4 týždňoch v porovnaní s placebo. Štatisticky významné zníženie sa udržalo po 12 týždňoch liečby.

Perorálne dávky estetrolu 18,9 mg jedenkrát denne preukázali štatisticky významné zníženie závažnosti stredne závažných až závažných VMS po 4 týždňoch a 12 týždňoch v porovnaní s placebo. Štatisticky významné zníženie závažnosti VMS sa pozorovalo aj pri estetrole 14,2 mg v oboch časových bodoch v skúšaní 1, ale nie v skúšaní 2.

Výsledky (dodatocnej (post hoc) analýzy) zmeny týždennej frekvencie a priemernej závažnosti stredne závažných až závažných VMS zo skúšania 1, časti 1 a skúšania 2, časti 1 sú uvedené v tabuľke 2 pre estetrol 14,2 mg a v tabuľke 3 pre estetrol 18,9 mg.

Tabuľka 2: Účinok estetrolu 14,2 mg na týždennú frekvenciu a priemernú závažnosť stredne závažných až závažných VMS v 4. a 12. týždni – ženy bez hysterektómie s najmenej 12 mesiacmi od poslednej menštruácie a ženy po hysterektómii (klinické skúšanie 1, časť 1 a klinické skúšanie 2, časť 1)

Parameter	Klinické skúšanie 1, časť 1		Klinické skúšanie 2, časť 1	
	estetrol 14,2 mg	placebo	estetrol 14,2 mg	placebo
	n=200	n=200	n=185	n=185
Frekvencia VMS				
Východisková hodnota				
Priemer (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Zmena od východiskovej hodnoty do 4. týždňa				
Priemer LS (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95 % IS	(-20,64; -1,65)	-	(-18,36; -1,05)	-
p-hodnota oproti placebo	0,0181	-	0,0249	-
Zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa				
Priemer LS (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95 % IS	(-27,41; -7,64)	-	(-22,26; -4,38)	-
p-hodnota oproti placebo	0,0002	-	0,0020	-
Závažnosť VMS				
Východisková hodnota				
Priemer (SD)	2.43 (0.280)	2.38 (0.270)	2.46 (0.284)	2.47 (0.236)
Zmena od východiskovej hodnoty do 4. týždňa				
Priemer LS (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95 % IS	(-0,51; -0,06)	-	(-0,28; 0,12)	-
p-hodnota oproti placebo	0,0096	-	0,5901	-
Zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa				
Priemer LS (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95 % IS	(-0,78; -0,30)	-	(-0,25; 0,17)	-
p-hodnota oproti placebo	< 0,0001	-	0,8533	-

IS: interval spoľahlivosti; LS priemer: zmena priemeru metódou najmenších štvorcov od východiskovej hodnoty odhadnutá z modelu MMRM; MMRM: model zmiešaných efektov pre opakované merania; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba

Tabuľka 3: Účinok estetrolu 18,9 mg na týždennú frekvenciu a priemernú závažnosť stredne závažných až závažných VMS v 4. a 12. týždni – ženy bez hysterektómie s najmenej 12 mesiacmi od poslednej menštruácie a ženy po hysterektómii (klinické skúšanie 1, časť 1 a klinické skúšanie 2, časť 1)

Parameter	Klinické skúšanie 1, časť 1		Klinické skúšanie 2, časť 1	
	estetrol 18,9 mg	placebo	estetrol 18,9 mg	placebo
	n=197	n=200	n=186	n=185
Frekvencia VMS				
Východisková hodnota				
Priemer (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Zmena od východiskovej hodnoty do 4. týždňa				
Priemer LS (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95 % IS	(-25,60; -6,96)	-	(-19,04; -1,85)	-
p-hodnota oproti placebu	0,0002	-	0,0138	-
Zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa				
Priemer LS (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95 % IS	(-32,39; -12,92)	-	(-24,51; -6,67)	-
p-hodnota oproti placebu	< 0,0001	-	0,0002	-
Závažnosť VMS				
Východisková hodnota				
Priemer (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Zmena od východiskovej hodnoty do 4. týždňa				
Priemer LS (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95 % IS	(-0,55; -0,10)	-	(-0,46; -0,06)	-
p-hodnota oproti placebu	0,0022	-	0,0075	-
Zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa				
Priemer LS (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95 % IS	(-0,89; -0,42)	-	(-0,64; -0,22)	-
p-hodnota oproti placebu	< 0,0001	-	< 0,0001	-

IS: interval spoľahlivosti; LS priemer: zmena priemeru metódou najmenších štvorcov od východiskovej hodnoty odhadnutá z modelu MMRM; MMRM: model zmiešaných efektov pre opakované merania; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba

Bezpečnosť účinku na endometrium

Bezpečnosť estetrolu 18,9 mg podávaného kontinuálne v kombinácii s P4 100 mg bola hodnotená u 346 žien po menopauze bez hysterektómie v 1-ročnom nezaslepenom skúšaní (skúšanie 1, časť 2), z ktorých 325 malo po 1 roku hodnotiteľnú biopsiu endometria. V subpopulácii žien s najmenej 12 mesiacmi od poslednej menštruácie bola bezpečnosť účinku na endometrium hodnotená u 316 žien, z ktorých 298 malo po 1 roku hodnotiteľnú biopsiu endometria.

Počas klinickej štúdie hodnotenia biopsii endometria odobratých po 12 mesiacoch alebo pri predčasnom ukončení skúšania odhalili 1 prípad hyperplázie endometria bez atypie, žiadny prípad hyperplázie endometria s atypiou a žiadny prípad rakoviny endometria ($n=1/325$, 0,3 %; obojstranný 95 % IS: 0,0 – 1,7 %). V *post hoc* analýze subpopulácie žien bez hysterektómie s najmenej 12 mesiacmi od poslednej menštruácie ($n=298$) bol bodový odhad 0,3 % (obojstranný 95 % IS: 0,0 – 1,9 %).

Krvácavé stavy

V časti 2 klinického skúšania 1 dostávalo 853 žien bez hysterektómie s najmenej 12 mesiacmi od poslednej menštruácie estetrol 18,9 mg s P4 100 mg nepretržite až 53 týždňov. Absencia krvácania alebo špinenia sa pozorovala u 37,8 % žien počas 10. – 12. mesiaca liečby. Krvácanie a/alebo špinenie sa objavilo u 77,2 % žien počas prvých troch mesiacov liečby a u 62,2 % žien počas 10. – 12. mesiaca liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Estetrol sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva. Po užití estetrolu v dávkach 14,2 mg a 18,9 mg vo forme tabliet sa priemerné maximálne plazmatické koncentrácie 17,9 ng/ml a 17,3 – 20,75 ng/ml, v uvedenom poradí, dosiahnu za 0,47 – 0,63 hodiny po jednorazovom užití. Rozsah expozície estetrolu je podobný bez ohľadu na príjem potravy. Maximálna pozorovaná plazmatická koncentrácia (c_{\max}) estetrolu sa po konzumácii potravy zníži približne o 50 %. Maximálna koncentrácia estetrolu sa dosiahne skôr nalačno ako po jedle (medián času maximálnej pozorovanej plazmatickej koncentrácie (t_{\max}) je 0,5 hodiny nalačno v porovnaní s 1 hodinou po jedle).

Na základe výsledkov štúdie hmotnostnej bilancie bola biologická dostupnosť estetrolu odhadnutá na najmenej 69 %.

Po opakovaných dávkach estetrolu 14,2 mg užívaných jedenkrát denne počas 14 dní je medián $t_{\max,ss}$ približne 0,5 hodiny. Rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 8 dňoch. V rovnovážnom stave sú $c_{\max,ss}$, priemerná koncentrácia a minimálna koncentrácia (minimálna hladina) 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml a 1,42 ng/ml, v uvedenom poradí.

Po opakovaných dávkach estetrolu 18,9 mg užívaných jedenkrát denne počas 8 dní je medián $t_{\max,ss}$ približne 0,5 hodiny. Rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 8 dňoch. V rovnovážnom stave sú $c_{\max,ss}$, priemerná koncentrácia a minimálna koncentrácia (minimálna hladina) 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml a 1,59 ng/ml, v uvedenom poradí.

Distribúcia

Farmakokinetika estetrolu sa vyznačuje rýchlou distribučnou fázou. Distribuuje sa a pravdepodobne sa reabsorbuje enterohepatálnym cyklom počas prvých 18 hodín po perorálnom podaní. Distribučný objem stanovený po perorálnom podaní jednorazovej dávky 14,2 mg bol vysoký, čo naznačuje, že estetrol je rozsiahlo distribuovaný v tkanivách.

Estetrol sa neviaže na SHBG. Estetrol vykazoval miernu väzbu na ľudské plazmatické proteíny (45,5 až 50,4 %). Estetrol je rovnomerne distribuovaný medzi erytrocyty a krvnú plazmu.

Štúdie *in vitro* ukázali, že estetrol je substrátom transportérov P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, však pravdepodobne nevedie ku klinicky relevantnej liekovej interakcii s estetrolom.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní estetrol prechádza rozsiahlym metabolizmom fázy 2 za vzniku glukuronidových a sulfátových konjugátov. Dva hlavné metabolity, estetrol-3-glukuronid a estetrol-16-glukuronid, majú zanedbateľnú estrogénovú aktivitu. UGT2B7 je dominantná izoforma UGT zapojená do biotransformácie estetrolu na priamy glukuronid. Estetrol podlieha sulfácii, najmä prostredníctvom špecifickej estrogénsulfotransferázy (SULT1E1).

Eliminácia

Terminálny eliminačný polčas ($t_{1/2}$) estetrolu bol pozorovaný približne 24 hodín po jednorazovom podaní aj v rovnovážnom stave.

Po jednorazovom podaní perorálneho roztoku 15 mg [^{14}C]-estetrolu sa približne 69 % z celkovej rádioaktivity detegovalo v moči a 21,9 % v stolici.

Linearita/nelinearita

Plazmatické hladiny estetrolu nevykazujú žiadnu relevantnú odchýlku od proporcionality dávky v rozsahu dávok od 4,7 mg do 94,4 mg (jednorazové podanie).

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 8 dňoch. Po opakovanom perorálnom podaní estetrolu 14,2 mg alebo 18,9 mg jedenkrát denne sú maximálne plazmatické koncentrácie estetrolu približne 16,69 ng/ml a 19,60 ng/ml², v uvedenom poradí a dosiahnu sa 0,18 – 2 hodiny po podaní dávky. Priemerné plazmatické koncentrácie sú 3,08 ng/ml a 3,50 ng/ml, v uvedenom poradí. Akumulácia je veľmi obmedzená, pričom denná plocha pod krivkou (AUC) v rovnovážnom stave je o 60 % väčšia ako po jednorazovej dávke a nepozorovalo sa žiadne zvýšenie c_{\max} .

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Uskutočnila sa štúdia s jednorazovou perorálnou dávkou estetrolu 18,9 mg podanou ženám s normálnou funkciou pečene, miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Výsledky ukazujú, že pomery c_{\max} a plochy AUC_{inf} pre estetrol boli (v uvedenom poradí) ~1,7-násobné a ~1,1-násobné pri miernej poruche funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ~1,9-násobné a ~1-násobné pri stredne závažnej poruche funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene a ~5,4-násobné a ~1,9-násobné pri závažnej poruche funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdia na vyhodnotenie vplyvu ochorenia obličiek na farmakokinetiku estetrolu sa uskutočnila s jednorazovou perorálnou dávkou estetrolu 18,9 mg podanou ženám s normálnou funkciou obličiek, miernou poruchou funkcie obličiek (absolútna rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) < 90 až ≥ 60 ml/min), stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 až ≥ 30 ml/min) a závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

c_{\max} a AUC_{inf} pre estetrol boli (v uvedenom poradí) ~1,1-násobok a ~1,7-násobok pri miernej poruche funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek; ~1,8-násobok a ~2,3-násobok pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek a

~1,5-násobok a ~2,3-násobok pri závažnej poruche funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

Renálny klírens (CLr) sa znížil o 20 % v skupine s miernou poruchou funkcie obličiek, o 40 % v skupine so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a o 71 % v skupine so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou obličiek.

Výsledky štúdie naznačujú, že zvýšenie plazmatickej expozície estetrolu u osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek by mohlo mať klinický význam (pozri časť 4.2).

Iné osobitné populácie

Etnické skupiny

Po podaní jednorazovej dávky estetrolu 14,2 mg sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike estetrolu medzi japonskými a beloškými ženami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní estetrolu preukázali očakávané estrogénové účinky. Štúdie reprodukčnej toxicity odhalili najmä embryonálne a fetotoxické účinky u zvierat, ktoré sa považujú za druhovo špecifické.

Estetrol sa nepovažuje za genotoxický. Je však známe, že v dôsledku svojho hormonálneho účinku môžu pohlavné steroidy podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých od hormónov.

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík preukázali, že estetrol môže predstavovať riziko pre vodné prostredie a podzemnú vodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
kukuričný škrob
povidón K30
stearát horečnatý (E 572)

Obal tablety

hypromelóza (E 464)
hydroxypropylcelulóza (E 463)
mastenec (E 553b)
hydrogenovaný bavlníkový olej
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný PVC/hliníkový blister obsahujúci 28 filmom obalených tabliet v škatuli s puzdrom.

Veľkosti balenia

28, 84 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

FYLREVY 14,2 mg filmom obalené tablety

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18,9 mg filmom obalené tablety

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety
estetrol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 14,2 mg estetrolu (vo forme monohydrátu estetrolu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

FYLREVVY 14,2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety
estetrol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PUZDRE

PUZDRO

Fylrevy

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety
estetrol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 18,9 mg estetrolu (vo forme monohdrátu estetrolu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež monohdrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

FYLREVVY 18,9 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety
estetrol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PUZDRE

PUZDRO

Fylrevy

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety estetrol

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je FYLREVVY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete FYLREVVY
3. Ako užívať FYLREVVY
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať FYLREVVY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je FYLREVVY a na čo sa používa

FYLREVVY je hormonálna substitučná terapia (*hormone replacement therapy*, HRT). Obsahuje prirodzený estrogénový hormón estetrol. FYLREVVY sa používa u:

- žien po menopauze, ktorým bola odstránená maternica (podstúpili hysterektómiu), a
- žien po menopauze s intaktnou (neporušenou) maternicou (ktoré nepodstúpili hysterektómiu) a ktoré nemali prirodzenú menštruáciu najmenej 12 mesiacov.

Úpava od príznakov vyskytujúcich sa po menopauze

Počas menopauzy klesá množstvo estrogénu produkovaného ženským telom. To môže spôsobiť príznaky, ako je horúčava v tvári, krku a hrudníku („návaly horúčavy“). FYLREVVY tieto príznaky po menopauze zmierňuje. FYLREVVY vám bude predpísaný iba v prípade, ak vaše príznaky vážne obmedzujú váš každodenný život.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete FYLREVVY

Anamnéza a pravidelné kontroly

S užívaním HRT sú spojené riziká, ktoré je potrebné zvážiť pri rozhodovaní, či ju začať užívať alebo či v nej pokračovať.

Skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (v dôsledku zlyhania vaječníkov alebo chirurgického zákroku) sú obmedzené. Ak máte predčasnú menopauzu, riziká užívania HRT sa môžu líšiť. Poradte sa so svojim lekárom.

Predtým, ako začnete (alebo opakovane začnete) užívať HRT, sa vás lekár opýta na vašu vlastnú anamnézu a anamnézu vašej rodiny. Váš lekár sa môže rozhodnúť vykonať lekárske vyšetrenie. To môže zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo interné vyšetrenie, ak je to potrebné.

Po začatí užívania FYLREVVY máte pravidelne navštevovať svojho lekára na kontroly (aspoň raz ročne). Na týchto kontrolách sa s lekárom porozprávajte o prínosoch a rizikách pokračovania v užívaní FYLREVVY.

Pravidelne absolvujte vyšetrenie prsníkov podľa odporúčania vášho lekára.

Neužívajte FYLREVVY

ak sa vás týka niektorý z nasledujúcich ochorení. Ak si nie ste istý niektorým z nižšie uvedených ochorení, poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať liek FYLREVVY.

Neužívajte FYLREVVY, ak:

- ste **alergický** na **estetrol** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- máte alebo ste niekedy mali **rakovinu prsníka**, alebo ak je u vás podozrenie na jej prítomnosť.
- máte **rakovinu citlivú na estrogény**, ako je rakovina sliznice maternice (endometrium), alebo ak je u vás podozrenie na jej prítomnosť.
- máte akékoľvek **nevysvetliteľné vaginálne krvácanie**.
- máte **nadmerné zhrubnutie sliznice maternice**, ktoré sa nelieči.
- máte alebo ste niekedy mali **krvnú zrazeninu v žile** (trombóza), napríklad v nohách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia).
- máte **poruchu zrážanlivosti krvi** (ako je nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu).
- máte alebo ste nedávno mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách, ako je **infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda alebo angína pectoris**.
- máte alebo ste niekedy mali **ochorenie pečene** a vaše hodnoty z vyšetrení pečene sa nevrátili do normálu.
- máte zriedkavé ochorenie krvi nazývané „porfýria“, ktoré sa dedí v rodinách (dedičné ochorenie).

Ak sa ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov vyskytne prvýkrát počas užívania lieku FYLREVVY, okamžite ho prestaňte užívať a ihneď sa poradte so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať FYLREVVY, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak ste niekedy mali niektorý z nasledujúcich stavov, povedzte to svojmu lekárovi pred začatím liečby, pretože sa môžu počas liečby liekom FYLREVVY vrátiť alebo zhoršiť. Ak áno, máte častejšie navštevovať svojho lekára na kontroly:

- fibromyóm vo vnútri maternice,
- rast sliznice maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast sliznice maternice v minulosti (hyperplázia endometria),

- zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín (pozri „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“),
- zvýšené riziko vzniku rakoviny citlivej na estrogén (napríklad ak máte matku, sestru alebo starú mamu, ktorá mala rakovinu prsníka),
- vysoký krvný tlak,
- ochorenie pečene, ako je benígny nádor pečene,
- cukrovka,
- žlčové kamene,
- migréna alebo silné bolesti hlavy,
- ochorenie imunitného systému, ktoré postihuje viaceré telesné orgány (systémový lupus erythematosus, SLE),
- epilepsia,
- astma,
- ochorenie postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza),
- veľmi vysoká hladina tuku v krvi (triacylglyceroly),
- zadržiavanie tekutín v dôsledku problémov so srdcom alebo obličkami,
- dedičný a získaný angioedém.

Prestaňte užívať FYLREVVY a ihneď vyhľadajte lekára,

ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov počas užívania HRT:

- ktorékoľvek z ochorení uvedených v časti „Neužívajte FYLREVVY“.
 - zožltnutie kože alebo očného bielka (žltáčka). Môžu to byť príznaky ochorenia pečene.
 - opuch tváre, jazyka a/alebo hrdla a/alebo problémy s prehĺtaním alebo žihľavka spolu s problémami s dýchaním, ktoré naznačujú angioedém.
 - výrazné zvýšenie krvného tlaku (príznaky môžu byť bolesť hlavy, únava, závraty).
 - bolesti hlavy podobné migréne, ktoré sa vyskytnú prvýkrát.
 - ak otehotníte.
 - ak spozorujete príznaky krvnej zrazeniny, ako napríklad:
 - bolestivý opuch a začervenanie nôh,
 - náhla bolesť na hrudníku,
 - problémy s dýchaním.
- Ďalšie informácie nájdete v časti „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“.

Poznámka: FYLREVVY nie je antikoncepcia. Ak od vašej poslednej menštruácie uplynulo menej ako 12 mesiacov alebo máte menej ako 50 rokov, možno budete musieť používať ďalšiu antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotnenia. Poradte sa so svojím lekárom.

HRT a rakovina

Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)

Užívanie HRT s obsahom iba estrogénu zvyšuje riziko nadmerného zhrubnutia sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakoviny sliznice maternice (rakovina endometria).

Užívanie gestagénu okrem estrogénu počas najmenej 12 dní každého 28-dňového cyklu vás chráni pred týmto ďalším rizikom. Preto vám lekár predpíše gestagén samostatne, ak stále máte maternicu. Ak vám bola maternica odstránená (hysterektómia), poradte sa so svojím lekárom, či môžete tento liek bezpečne užívať bez gestagénu.

U žien, ktoré ešte majú maternicu a neužívajú HRT, bude v priemere u 5 z 1 000 žien diagnostikovaná rakovina endometria vo veku 50 až 65 rokov.

U žien vo veku 50 až 65 rokov, ktoré ešte majú maternicu a užívajú HRT len s obsahom estrogénu, bude u 10 až 60 žien z 1 000 diagnostikovaná rakovina endometria (t. j. o 5 až 55 prípadov viac) v závislosti od dávky a trvania liečby.

FYLREVVY obsahuje vyššiu dávku estrogénov ako iné lieky na HRT obsahujúce samostatný estrogén. Riziko rakoviny endometria pri užívaní spolu s gestagénom nie je známe.

Rakovina prsníka

Dôkazy preukazujú, že užívanie kombinovanej estrogénovej-gestagénovej a/alebo iba estrogénovej HRT zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Zvýšené riziko závisí od toho, ako dlho užívate HRT. Zvýšené riziko sa prejaví do 3 rokov od užívania. Po ukončení HRT sa zvýšené riziko časom zníži, ale riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo dlhšie, ak ste užívali HRT viac ako 5 rokov.

Na porovnanie

Ženám vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HRT, bude v priemere 13 až 17 z 1 000 diagnostikovaná rakovina prsníka počas 5 rokov.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré začnú užívať iba estrogénovú HRT počas 5 rokov, bude 16 – 17 prípadov z 1 000 žien (t. j. o 0 až 3 prípady viac).

U žien vo veku 50 rokov, ktoré začnú užívať HRT s estrogénom a gestagénom počas 5 rokov, bude 21 prípadov z 1 000 žien (t. j. o 4 až 8 prípadov viac).

U žien vo veku 50 až 59 rokov, ktoré neužívajú HRT, bude v priemere u 27 z 1 000 diagnostikovaná rakovina prsníka počas 10 rokov.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré začnú užívať HRT s obsahom iba estrogénu počas 10 rokov, bude 34 prípadov z 1 000 žien (t. j. o 7 prípadov viac).

U žien vo veku 50 rokov, ktoré začnú užívať HRT s estrogénom a gestagénom počas 10 rokov, bude 48 prípadov z 1 000 žien (t. j. o 21 prípadov viac).

Pravidelne si kontrolujte prsníky. Navštívte lekára, ak spozorujete akékoľvek zmeny, ako napríklad:

- jamky na koži,
- zmeny na bradavke,
- akékoľvek hrčky, ktoré môžete vidieť alebo nahmatať.

Okrem toho sa odporúča, aby ste absolvovali mamografické vyšetrenie, keď vám budú odporúčané. Pri mamografickom vyšetrení je dôležité, aby ste informovali zdravotnú sestru/zdravotníckeho pracovníka, ktorý/á bude robiť röntgenové vyšetrenie, že užívate HRT, pretože tento liek môže zvýšiť hustotu vašich prsníkov, čo môže ovplyvniť výsledok mamogramu. Ak je hustota prsníka zvýšená, mamografia nemusí odhaliť všetky hrčky.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je zriedkavá – oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Užívanie HRT s obsahom iba estrogénu alebo kombinovanej estrogénovej-gestagénovej HRT sa spája s mierne zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov.

Riziko rakoviny vaječníkov sa líši s vekom. Napríklad u žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HRT, bude rakovina vaječníkov diagnostikovaná približne u 2 žien z 2 000 počas 5 rokov. U žien, ktoré užívajú HRT 5 rokov, budú približne 3 prípady na 2 000 pacientok (t. j. približne o 1 prípad viac).

Vplyv HRT na srdce a krvný obeh

Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)

Riziko **krvných zrazenín v žilách** je u pacientok užívajúce HRT približne 1,3 až 3-krát vyššie ako u pacientok, ktoré neužívajú HRT, najmä počas prvého roka užívania.

Krvné zrazeniny môžu byť závažné a ak sa dostanú do pľúc, môžu spôsobiť bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, mdloby alebo dokonca smrť.

S pribúdajúcim vekom je u vás vyššia pravdepodobnosť vzniku krvnej zrazeniny v žilách a ak sa vás týka niektorá z nasledujúcich situácií. Informujte svojho lekára, ak sa vás týka niektorá z týchto situácií:

- nemôžete dlhodobo chodiť kvôli rozsiahlej operácii, zraneniu alebo chorobe (pozri tiež časť 3, Ak potrebujete podstúpiť operáciu).
- máte závažnú nadváhu (BMI >30 kg/m²).
- máte akýkoľvek problém so zrážanlivosťou krvi, ktorý si vyžaduje dlhodobú liečbu liekom používaným na prevenciu tvorby krvných zrazenín.
- ak mal niektorý z vašich blízkych príbuzných niekedy krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne.
- máte systémový lupus erythematosus (SLE).
- máte rakovinu.

Príznaky krvnej zrazeniny nájdete v časti „Prestaňte užívať FYLREVVY a ihneď vyhľadajte lekára“.

Na porovnanie

U žien vo veku 50 - 60 rokov, ktoré neužívajú HRT, sa v priemere počas 5 rokov očakáva u 4 až 7 z 1 000 žien vznik krvnej zrazeniny v žile.

U žien vo veku 50 - 60 rokov, ktoré užívajú HRT s estrogénom a gestagénom viac ako 5 rokov, bude 9 až 12 prípadov z 1 000 žien (t. j. o 5 prípadov viac).

U žien vo veku 50 – 60 rokov, ktorým bola odstránená maternica a užívajú HRT iba s estrogénom viac ako 5 rokov, bude 5 až 8 prípadov z 1 000 žien (t. j. o 1 prípad viac).

Ochorenie srdca (srdcový infarkt)

Neexistuje žiadny dôkaz o tom, že HRT zabráni infarktu.

U žien starších ako 60 rokov, ktoré užívajú HRT s estrogénom a gestagénom, je o niečo vyššia pravdepodobnosť vzniku srdcového ochorenia ako u žien, ktoré neužívajú žiadnu HRT.

U žien, ktorým bola odstránená maternica a ktoré užívajú iba estrogénovú liečbu, neexistuje zvýšené riziko vzniku srdcových ochorení.

Cievna mozgová príhoda

Riziko vzniku cievnej mozgovej príhody je u žien užívajúcich HRT približne 1,5-krát vyššie ako u žien, ktoré neužívajú HRT. Počet dodatočných prípadov cievnej mozgovej príhody v dôsledku užívania HRT sa bude s vekom zvyšovať.

Na porovnanie

U žien vo veku 50 – 60 rokov, ktoré neužívajú HRT, sa v priemere očakáva, že v priebehu 5 rokov dôjde k cievnej mozgovej príhode u 8 z 1 000 žien. U žien vo veku 50 – 60 rokov, ktoré užívajú HRT, bude v priebehu 5 rokov 11 prípadov z 1 000 žien (t. j. o 3 prípady viac).

Iné ochorenia

- HRT nezabráni strate pamäti. Existujú dôkazy o vyššom riziku straty pamäti u žien, ktoré začnú užívať HRT po 65. roku života. Poradte sa so svojím lekárom.

Deti a dospievajúci

Deti a dospievajúci nemajú užívať FYLREVY.

Iné lieky a FYLREVY

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase ste užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinných liekov alebo iných prírodných výrobkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok niektorých HRT. FYLREVY má nízky interakčný potenciál s inými liekmi.

HRT môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré iné lieky účinkujú:

- Lieky proti vírusu spôsobujúcemu hepatitídu C (HCV) (ako sú kombinované liečebné režimy ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho; glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir môžu u žien užívajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (CHC) obsahujúcu etinylestradiol spôsobiť zvýšenie hodnôt v krvných testoch na vyšetrenie funkcie pečene (zvýšenie hladiny pečeňového enzýmu alanínaminotransferázy (ALT)). FYLREVY obsahuje estetrol namiesto etinylestradiolu. Nie je známe, či sa pri užívaní FYLREVY s týmto kombinovaným režimom na HCV môže vyskytnúť zvýšenie hladiny pečeňového enzýmu ALT.

Laboratórne vyšetrenia

Ak potrebujete urobiť krvné testy, informujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka, že užívate FYLREVY, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

FYLREVY a jedlo a nápoje

FYLREVY sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla, v prípade potreby zapíť s malým množstvom vody.

Tehotenstvo a dojčenie

FYLREVY je určený len pre ženy po menopauze. Ak otehotniete, prestaňte užívať FYLREVY a kontaktujte svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

FYLREVY nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

FYLREVY obsahuje laktózu a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať FYLREVY

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám predpíše najnižšiu dávku na liečbu vášho príznaku na nevyhnutne dlhú dobu.

U žien bez maternice sa má užívať FYLREVVY 18,9 mg.

Ak si myslíte, že táto dávka je príliš silná alebo príliš slabá, poraďte sa so svojim lekárom.

Užívajte jednu tabletu denne približne v rovnakom čase, v prípade potreby zapite malým množstvom vody.

Odporúča sa nepretržité užívanie.

Ženy s neporušenou maternicou môžu počas užívania FYLREVVY pociťovať nepravidelné vaginálne krvácanie alebo špinenie (minimálna strata krvi vyžadujúca maximálne jeden tampón), najmä počas prvých 3 mesiacov liečby. V prípade pretrvávajúceho alebo významného vaginálneho krvácania sa poraďte so svojim lekárom.

Ak stále máte maternicu, FYLREVVY sa musí užívať v kombinácii s gestagénom nepretržite podľa pokynov lekára.

Ak užijete viac FYLREVVY, ako máte

Nie sú hlásené žiadne závažné škodlivé následky užitia viac tabliet FYLREVVY, ako sa má.

Ak užijete niekoľko tabliet FYLREVVY naraz, môžete pociťovať nevoľnosť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť bradaviek alebo môžete vracať či mať vaginálne krvácanie.

Ak ste užili priveľa tabliet FYLREVVY alebo zistíte, že ich užilo dieťa, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť FYLREVVY

Ak ste zabudli užiť tabletu vo zvyčajnom čase, užite ju čo najskôr. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, neužívajte zabudnutú tabletu a užite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Vynechané tablety môžu zvýšiť pravdepodobnosť nepravidelného krvácania alebo špinenia u žien s maternicou.

Ak prestanete užívať FYLREVVY

Užívanie FYLREVVY môžete prestať kedykoľvek. Predtým, ako prestanete užívať FYLREVVY, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak potrebujete podstúpiť operáciu

Ak máte podstúpiť operáciu, povedzte chirurgovi, že užívate FYLREVVY. Možno budete musieť prestať užívať FYLREVVY približne 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby ste znížili riziko vzniku krvnej zrazeniny (pozri časť 2, Krvné zrazeniny v žilách (trombózy)). Opýtajte sa svojho lekára, kedy môžete znova začať užívať FYLREVVY.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce ochorenia sú hlásené častejšie u žien užívajúcich HRT v porovnaní so ženami, ktoré HRT neužívajú:

- rakovina prsníka,
- abnormálny rast alebo rakovina sliznice maternice (hyperplázia alebo rakovina endometria),
- rakovina vaječníkov,
- krvné zrazeniny v žilách nôh alebo pľúc (venózna tromboembólia),
- ochorenie srdca,

- cievna mozgová príhoda,
 - pravdepodobná strata pamäti, ak sa HRT začne po 65. roku života.
- S HRT obsahujúcou estetrol nie sú žiadne skúsenosti.
Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch nájdete v časti 2.

Počas užívania lieku FYLREVVY boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vaginálne krvácanie,
- zhrubnutie sliznice maternice (zhrubnutie endometria).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vaginálna plesňová infekcia (kandidóza),
- nezhubný nádor maternice (leiomyóm maternice),
- závraty,
- bolesť v dolnej časti brucha (podbrušku),
- bolesť brucha,
- nadúvanie,
- nevoľnosť (nauzea),
- zápcha,
- bolesť v rukách alebo nohách (bolesť v končatinách),
- abnormálny nádor sliznice maternice (porucha proliferatívneho endometria),
- bolesť prsníkov,
- citlivosť prsníkov,
- bolesť bradaviek,
- kontrakcie maternice,
- vaginálny výtok,
- svrbenie vulvy alebo vagíny (vulvovaginálny pruritus),
- veľká únava (asténia),
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- škodlivé krvné zrazeniny v žile, napríklad
 - v nohe alebo chodidle (hlboká žilová trombóza),
 - v pľúcach (t. j. pľúcna embólia),
- svrbivá kožná vyrážka (žihľavka),
- nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria),
- polypy (malé výrastky) v maternici,
- prerastanie sliznice maternice (endometria) do svalovej vrstvy maternice (adenomyóza),
- hrčka v prsníkoch,
- opuchnuté prsníky,
- dutina vyplnená tekutinou vo vaječníkoch (cysta na vaječníkoch),
- opuch rúk alebo nôh (periférny opuch).

Pri iných HRT boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

- ochorenie žlčníka,
- rôzne kožné ochorenia:
 - zmena farby kože, najmä na tvári alebo krku, známa ako „tehotenské škvrny“ (chloazma),
 - bolestivé červenasté kožné uzlíky (erythema nodosum),
 - vyrážka so začervenaním alebo vredmi v tvare terča (erythema multiforme).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať FYLREVVY

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo FYLREVVY obsahuje

- Liečivo je estetrol.

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 14,2 mg estetrolu (vo forme monohydrátu estetrolu).

FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 18,9 mg estetrolu (vo forme monohydrátu estetrolu).

- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy, sodná soľ karboxymetylškrobu (pozri časť 2 „FYLREVVY obsahuje laktózu a sodík“), kukuričný škrob, povidón K30, stearát horečnatý (E 572).
Obal tablety: hypromelóza (E 464), hydroxypropylcelulóza (E 463), mastenec (E 553b), hydrogenovaný bavlníkový olej, oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá FYLREVVY a obsah balenia

FYLREVVY 14,2 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta je oranžová, okrúhla, dvojvypuklá s priemerom 6 mm a s vyrazeným logom v tvare kvapky na jednej strane.

FYLREVVY 18,9 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta je žltá, okrúhla, dvojvypuklá s priemerom 6 mm a s vyrazeným logom v tvare kvapky na jednej strane.

FYLREVVY sa dodáva v priehľadných PVC/hliníkových blistroch s 28 filmom obalenými tabletami, balených v škatuli s puzdrom.

Veľkosti balenia: 28, 84 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

Výrobca

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleibrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.