

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete

FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,2 mg estetrola (v obliki estetrol monohidrata).

*Pomožna snov z znanim učinkom:*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 42,9 mg laktoze monohidrata.

FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 18,9 mg estetrola (v obliki estetrol monohidrata).

*Pomožna snov z znanim učinkom:*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,9 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete so oranžne barve, premera 6 mm, okrogle, bikonveksne, z vtisnjenim simbolom v obliki kapljice na eni strani.

FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete so rumene barve, premera 6 mm, okrogle, bikonveksne, z vtisnjenim simbolom v obliki kapljice na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah po histerektomiji, v postmenopavzi.

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah brez histerektomije v postmenopavzi, kjer je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

FYLREVVY je zdravilo, ki vsebuje samo estrogen.

### Odmerjanje

Ena tableta se jemlje peroralno enkrat na dan približno ob istem času, s hrano ali brez nje, po potrebi z majhno količino vode.

Priporočljivo je neprekinjeno jemanje.

Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja postmenopavzalnih simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek za najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

#### *Ženske z maternico*

Zdravljenje je treba začeti z zdravilom FYLREVVY 14,2 mg. Če odziv v obliki lajšanja simptomov ni zadosten, se lahko odmerek poveča na jemanje zdravila FYLREVVY 18,9 mg.

Progesteron, ki je odobren kot dodatek k zdravljenju z estrogenom, je treba dodajati neprekinjeno.

#### *Ženske po histerektomiji*

Odmerek naj bo zdravilo FYLREVVY 18,9 mg.

Če endometriozna predhodno ni bila diagnosticirana, dodajanje progesterona pri ženskah po histerektomiji ni priporočeno.

#### *Začetek ali sprememba zdravljenja*

Pri ženskah, ki ne jemljejo HNZ, ali pri ženskah, ki prehajajo s samo estrogenskega HNZ ali z neprekinjenega kombiniranega HNZ, se lahko zdravljenje začne kateri koli primeren dan. Pri ženskah, ki prehajajo s cikličnega ali sekvenčnega režima HNZ, pa je treba zdravljenje začeti dan po zaključku prejšnjega režima.

#### *Ravnanje v primeru izpuščenih tablet*

Če je bila tableta pozabljena, jo je treba vzeti čim prej. Če je minilo več kot 12 ur, je treba zdravljenje nadaljevati z naslednjo tableto, brez da bi vzeli pozabljeno tableto.

Izpuščene tablete lahko pri ženskah z maternico povečajo verjetnost vmesne ali kapljične krvavitve.

#### *Okvara jeter*

Estetrol je kontraindiciran pri ženskah s hudo okvaro jeter, dokler se vrednosti delovanja jeter ne vrnejo v normalno stanje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Estetrol se ne priporoča ženskam z zmerno ali hudo okvaro ledvic.

Pri bolnicah z blago okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Pri pediatrični populaciji uporaba estetrola za indikacijo HNZ za simptome pomanjkanja estrogena pri ženskah v postmenopavzi ni relevantna.

#### *Starejše ženske*

Varnost in učinkovitost estetrola pri ženskah, ki so začeljale zdravljenje in so starejše od 65 let, nista bili raziskani.

Za to populacijo ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja.

### Način uporabe

peroralna uporaba

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- znan, prebolel rak dojk ali sum nanj,
- znani, preboleli estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija), ali sum nanje,
- diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- znane trombofilne motnje (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina; glejte poglavje 4.4),
- aktivna ali predhodna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt),
- prisotna ali pretekla huda bolezen jeter, dokler se vrednosti jetrnih testov ne normalizirajo,
- porfirija.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V ključni študiji faze 3 pri ženskah brez histerektomije, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev in so bile zdravljene z estetrolom v odmerku 18,9 mg v neprekinjeni kombinaciji s progesteronom (P4) v odmerku 100 mg je odstotek vaginalnih krvavitev znašal 66,8 %, odstotek motenega proliferativnega endometrija pa 5,4 % (glejte tudi poglavje 4.8).

Uporabijo se lahko večji odmerki P4 ali drug progestogen, odobren za dodatek estrogenskemu zdravljenju, vendar podatki o varnosti in prenašanju v kombinaciji z estetrolom niso na voljo.

Pri zdravljenju simptomov v postmenopavzi se sme estetrol uvesti le pri simptomih, ki neugodno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Dokazi o tveganju zdravljenja prezgodnje menopavze s HNZ so omejeni. Zaradi nizke ravni absolutnega tveganja pri mlajših ženskah, bi lahko bilo razmerje med koristmi in tveganji pri teh ženskah bolj ugodno kot pri starejših ženskah.

#### Zdravniški pregled/spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba zbrati popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) se mora opirati na dobljene podatke ter na kontraindikacije in opozorila za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi vsaki posameznici. Ženskam je treba pojasniti, o kakšnih spremembah na dojkah morajo obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro (glejte podpoglavje »Rak dojk«, spodaj). Preiskave, vključno z ustreznimi metodami slikanja, npr. mamografijo, je treba izvajati v skladu s trenutno veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

#### Stanja, ki zahtevajo nadzor

Bolnico je treba natančno nadzorovati, če je prisotno katero od spodaj naštetih stanj, se je pojavilo v preteklosti oz. se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem. Upoštevati je treba, da se lahko ta stanja med zdravljenjem z estetrolom ponovno pojavijo ali poslabšajo, zlasti:

- leiomiom (maternični miom) ali endometrioza,
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj),
- dejavniki tveganja za estrogensko odvisne tumorje, npr. dedna dispozicija za raka dojke v prvem kolenu,
- hipertenzija,
- bolezen jeter (npr. adenom jeter),
- diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje,

- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski eritematozni lupus,
- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza.

#### Razlogi za takojšnjo prekinitve zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če se ugotovi kontraindikacija ter v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
- znatno zvišanje krvnega tlaka,
- novonastali glavobol migrenskega tipa,
- nosečnost.

#### Hiperplazija in karcinom endometrija

Med dolgotrajno uporabo samih estrogenov se pri ženskah z ohranjeno maternico poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinom na njem. Opisano tveganje za raka endometrija se pri uporabnicah, ki jemljejo samo estrogene, poveča od 2- do 12-krat v primerjavi z neuporabnicami, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Po končanju zdravljenja je tveganje lahko povečano še vsaj 10 let.

Dodatek progestogena v neprekinjenem kombiniranem estrogensko-progestogenskem zdravljenju pri ženskah brez histerektomije preprečuje povečano tveganje, povezano z estrogenskim HNZ.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne in kapljične krvavitve. Če se vmesna in kapljična krvavitev pojavi po določenem času med zdravljenjem ali se nadaljujeta po prekinitvi zdravljenja, je treba raziskati vzrok; to lahko vključuje tudi biopsijo endometrija za izključitev malignosti endometrija.

Neuravnotežena estrogenska stimulacija lahko povzroči premaligno ali maligno transformacijo v preostalih žariščih endometrioze. Zato je pri ženskah, ki so bile histerektomirane zaradi endometrioze, in pri katerih je znano, da imajo rezidualno endometriozo, treba razmisliti o dodatku progestogenov estrogenskemu nadomestnemu zdravljenju.

#### Rak dojk

Zbrani dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojk pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ ali samo estrogensko HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja jemanja HNZ.

#### *Zdravljenje samo z estrogenom*

Preskušanje Women's Health Initiative (WHI) ni pokazalo povečanega tveganja za raka dojk pri ženskah po histerektomiji in ki so uporabljale samo estrogensko HNZ. Opazovalne študije so večinoma poročale o majhnem povečanju tveganja za diagnozo raka dojk, ki je bistveno nižje kot pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestogenskega zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Rezultati obsežne metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot 5 let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, zlasti kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje, poveča gostoto na mamografskih posnetkih. To lahko neugodno vpliva na radiološko odkrivanje raka dojk.

### Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši kot rak dojk.

Epidemiološki podatki iz obsežne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestogenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma zmanjšuje.

Nekatere druge študije, vključno s študijo WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranega HNZ lahko povezana s podobnim ali nekoliko manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

### Venska trombembolija

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za nastanek venske trombembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Takšni dogodki so verjetnejši v prvem letu HNZ kot kasneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju, zato je pri takšnih bolnicah HNZ kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Med splošno znanimi dejavniki tveganja za VTE so jemanje estrogenov, starost, večje operacije, dolgotrajna imobilizacija, debelost (indeks telesne mase > 30 kg/m<sup>2</sup>), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni soglasja.

Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba pozornost nameniti preventivnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če je verjetno, da bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo HNZ začasno prekiniti 4 do 6 tednov prej. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilizirana.

Ženskam brez osebne anamneze VTE, ki imajo sorodnika z anamnezo tromboze v mladosti v prvem kolenu, je mogoče ponuditi presejalno testiranje; v tem primeru je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (presejalni test odkrije le del trombofilnih motenj). HNZ je kontraindicirano, če je pri družinskih članih ugotovljena s trombozo povezana trombofilna motnja ali če je motnja "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija motenj).

Pri ženskah, ki že prejemajo dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje, je treba koristi in tveganja uporabe HNZ natančno pretehtati.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je zdravilo treba prenehati uporabljati. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, če opazijo možne simptome trombembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

### Koronarna arterijska bolezen (KAB)

Randomizirana kontrolirana preskušanja niso pokazala zaščite pred miokardnim infarktom pri ženskah z obstoječo KAB ali brez nje, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ.

#### *Samo estrogen*

Podatki iz randomiziranih kontroliranih preskušanj niso pokazali povečanega tveganja za KAB pri ženskah po histerektomiji, ki so uporabljale samo estrogensko zdravljenje.

### Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali trajanjem menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.8).

### Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tej motnji med estrogenskim zdravljenjem opisani redki primeri velikega zvišanja trigliceridov v plazmi, ki so vodili v pankreatitis.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Estrogeni zvišajo raven vezalnega globulina za tiroksin (TBG-thyroid binding globulin) in tako zvišajo raven celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z beljakovinsko vezanim jodom (PBI – protein-bound iodine), koncentracijo T4 (s kolono ali radioimunskim preskusom) ali koncentracijo T3 (z radioimunskim preskusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar odraža zvišanje TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 sta nespremenjeni. V serumu so lahko zvišani še drugi beljakovinski nosilci tj. vezalni globulin za kortikoide (CBG-corticoid binding globulin), kar povzroči zvišanje kortikosteroidov v obtoku, in vezalni globulin za spolne hormone (SHBG-sex-hormone-binding globulin), kar povzroči zvišanje spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge beljakovine v plazmi (angiotenzinogen/reninski substrat, alfa-I antitripsin in ceruloplazmin).

Uporaba HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Nekateri izsledki kažejo, da je tveganje za možno demenco večje pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

### Zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ribavirinom ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti značilno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voxilaprevirjem opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, in so bile zdravljene z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem in dasabuvirjem z ribavirinom ali brez njega, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov. Zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega ter pri kombinacijah glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Glejte poglavje 4.5.

### Pomožne snovi

#### *Laktoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Učinek drugih zdravil na estetrol

Estetrol se pretežno glukuronidira z encimom UDP-glukuronoziltransferaza (UGT) 2B7. Klinično pomembnih interakcij med estetrolom in močnim zaviralcem UGT, valprojsko kislino, niso opazili. Encimi citokroma P450 (CYP450) nimajo pomembne vloge pri presnovi estetrola. Zato so interakcije estetrola s snovmi, za katere je znano, da inducirajo ali zavirajo encime CYP450, malo verjetne.

### Učinki estetrola na druga zdravila

Na podlagi študij inhibicije *in vitro* so interakcije estetrola s presnovo drugih učinkovin malo verjetne.

### Farmakodinamične interakcije

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Poleg tega je bilo zvišanje vrednosti ALT opaženo tudi pri ženskah, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voxilaprevirjem, ki so uporabljale zdravila z vsebnostjo etinilestradiola, kot so CHC.

Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, in so bile sočasno zdravljene z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem in dasabuvirjem z ribavirinom ali brez njega, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov. Zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega, ter glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Zdravilo FYLREVVY ni indicirano med nosečnostjo. Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Študije na živalih so pokazale vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Glede na podatke iz študij na živalih ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem učinkovine.

Izsledki večine doslej opravljenih epidemioloških študij, relevantnih glede nenamerne izpostavljenosti ploda estrogenom, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

### Dojenje

Zdravilo FYLREVVY ni indicirano med dojenjem.

### Plodnost

Zdravilo FYLREVVY ni indicirano pri ženskah v rodni dobi.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo FYLREVVY nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

## Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila pri ženskah brez histerektomije, v postmenopavzi, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev in so bile izpostavljene estetrolu v kombinaciji s progesteronom, so vključevali zadebelitev endometrija (> 4 mm, 71,3 %), vaginalna krvavitev (66,8 %) in moten proliferativni endometrij (5,4 %). Drugi najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila pri ženskah z maternico ali brez nje so bili občutljivost dojk (8,7 %) in bolečina v dojkah (5,6 %). Razen neželenih učinkov zdravila, povezanih z maternico, drugih razlik v varnostnem profilu med ženskami z maternico ali brez nje ni bilo.

### *Seznam neželenih učinkov v preglednici*

Varnost estetrola so ocenili v enem kliničnem preskušanju faze 2 in dveh kliničnih preskušanjih faze 3 (preskušanje 1 in preskušanje 2), v katere je bilo vključenih 2606 žensk v postmenopavzi (1290 jih je bilo zdravljenih samo z estetrolom v odmerkih 14,2 mg ali 18,9 mg, 463 jih je prejemale placebo, 853 žensk, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev, pa je bilo zdravljenih z estetrolom v odmerku 18,9 mg v neprekinjeni kombinaciji s P4 100 mg).

Neželeni učinki ugotovljeni med kliničnimi preskušaji so navedeni v preglednici 1, ter so navedeni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti. Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

### **Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov**

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		vulvovaginalna kandidiaza	
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		leiomiom maternice	
<b>Bolezni živčevja</b>		omotica	
<b>Žilne bolezni</b>			venska tromboembolija
<b>Bolezni prebavil</b>		bolečina v spodnjem delu trebuha <sup>a</sup> , bolečina v trebuhu, napihnenost trebuha, navzea, zaprtje	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			urtikarija
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečina v okončini	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	vaginalna krvavitev <sup>b</sup> , zadebelitev endometrija	moten proliferativni endometrij, bolečina v dojkah, občutljivost dojk, bolečina v bradavici, krči maternice, vaginalni izcedek  vulvovaginalni pruritus	hiperplazija endometrija, polip endometrija <sup>c</sup> , adenomioza, zatrdlina v dojki <sup>d</sup> , otekanje dojk <sup>e</sup> , cista jajčnika,

<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		astenija	periferno otekanje
<b>Preiskave</b>		povečanje telesne mase	

<sup>a</sup>Vključuje bolečino v medenici

<sup>b</sup>Vključuje krvavitev iz maternice in intermenstrualno krvavitev

<sup>c</sup>Vključuje polip materničnega vratu in polip maternice

<sup>d</sup>Vključuje filoidni tumor, cisto dojke in nenormalen izvid preiskave dojke

<sup>e</sup>Vključuje povečanje dojke in nabreklost dojke

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Tveganje za raka dojke*

- Pri ženskah, ki so kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prejemale več kot 5 let, je opisano do 2-krat večje tveganje za diagnosticiranje raka dojke.
- Povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje, je manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinacije estrogena in progestogena.
- Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).
- Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največje randomizirane, s placebom nadzorovane študije (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

## **Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij**

### **Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Starost ob pričetku jemanja HNZ (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 5-letnem obdobju (50–54 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 5 letih
<b>Estrogensko HNZ</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinacija estrogena in progestogena</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Povzeto iz izhodiščnih stopenj incidence v Angliji v letu 2015 pri ženskah z ITM = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Opomba: Ker se izhodiščna incidenca raka dojke med državami EU razlikuje, se bo sorazmerno spreminjalo tudi število dodatnih primerov raka dojke.

### **Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Starost ob pričetku jemanja HNZ (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 10-letnem obdobju (50–59 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 10 letih
<b>Estrogensko HNZ</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinacija estrogena in progestogena</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Povzeto iz izhodiščnih stopenj incidence v Angliji v letu 2015 pri ženskah z ITM = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Opomba: Ker se izhodiščna incidenca raka dojke med državami EU razlikuje, se bo sorazmerno spreminjalo tudi število dodatnih primerov raka dojke.

## **Ameriške študije WHI – dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe**

Starostni razpon (leta)	Incidenca na 1000 žensk, v skupini s placebom, v 5-letnem obdobju	Razmerje tveganja in 95% interval zaupanja (IZ)	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 5 letih (95% IZ)
<b>Samo estrogen – CEE</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE+MPA estrogen in progestogen ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\*Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki ni pokazala povečanega tveganja za raka dojk

‡Ko je bila analiza omejena na ženske, ki pred vključitvijo v študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih zdravljenja ni bilo zaznati povečanega tveganja; po 5 letih pa je bilo tveganje večje kot pri neuporabnicah.

#### *Tveganje za rak endometrija*

- Ženske v postmenopavzi z maternico

Tveganje za raka endometrija je približno 5 primerov na 1000 žensk z maternico, ki ne prejemajo HNZ.

Pri ženskah z maternico uporaba samo estrogenskega HNZ ni priporočljiva, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Odvisno od trajanja uporabe samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah povečalo za 5 do 55 dodatnih diagnosticiranih primerov na 1000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestogena k samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 12 dni na ciklus lahko prepreči to večje tveganje. V študiji Million Women Study uporaba 5-letnega kombiniranega (sekvenčnega ali stalnega) HNZ ni povečala tveganja za raka endometrija (relativno tveganje 1,0 (0,8-1,2)).

#### *Rak jajčnikov*

Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestogenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje: 1,43; 95 % IZ: 1,31-1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno 1 dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno 2 ženskah od 2000.

#### *Tveganje za vensko tromboembolijo*

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za nastanek VTE, tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Rezultati študij WHI so prikazani spodaj:

#### **WHI študije – Dodatno tveganje za VTE v 5-letnem obdobju uporabe**

Starostni razpon (leta)	Incidenca na 1000 žensk, v skupini s placebom, v 5-letnem obdobju	Razmerje tveganja in 95% IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ
<b>Samo estrogen peroralno*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Kombinirani estrogen-progestogen peroralno</b>			

50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
-------	---	-----------------	------------

\*Študija pri ženskah brez maternice

#### *Tveganje za koronarno arterijsko bolezen*

- Tveganje za koronarno arterijsko bolezen je pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ, starejših od 60 let, rahlo povečano (glejte poglavje 4.4).

#### *Tveganje za ishemično možgansko kap*

- Uporaba samo estrogenskega ali estrogensko-progestogenskega zdravljenja sta povezani z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za možgansko kap zaradi krvavitve (hemoragična kap) se med uporabo HNZ ne poveča.
- To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, nasprotno pa je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti. Celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ se s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.4).

#### **Kombinirane študije WHI – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap\* po 5 letih uporabe**

Starostni razpon (leta)	Incidenca na 1000 žensk, v skupini s placebom, v 5-letnem obdobju	Razmerje tveganja in 95% IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ, v 5-letnem obdobju
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo razlikovanja.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja zdravil, ki vsebujejo estrogene, lahko vključujejo navzeo, bruhanje, občutljivost dojke, omotico, bolečino v trebuhu, zaspanost/utrujenost, lahko pa se pojavi tudi odtegnitvena krvavitev. Na podlagi študij, izvedenih z enkratnim odmerkom 94,4 mg in večkratnimi odmerki 37,8 mg estetrola, se lahko pojavijo tudi simptomi, kot sta občutljivost bradavic in bolečina v medenici.

Specifičnega antidota ni, zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, naravni in polsintezni estrogeni, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: G03CA10.

#### Mehanizem delovanja

Učinkovina, sintetični estetrol, je kemijsko in biološko identičen endogenemu estetrolu, ki se med nosečnostjo tvori v jetrih ploda.

Estetrol nadomešča izpad nastajanja estrogena pri ženskah v menopavzi in blaži menopavzne simptome, vključno z vazomotornimi simptomi (VMS).

#### Informacije o kliničnih preskušanjih

Klinično učinkovitost in varnost estetrola 14,2 mg in 18,9 mg so ocenili v dveh multicentričnih kliničnih preskušanjih faze 3 (preskušanje 1 in preskušanje 2). Obe preskušnji sta imeli dva dela: del 1 (randomiziran, dvojno slep, nadzorovan s placebom), ki je bil predvsem usmerjen v oceno učinkovitosti, in del 2 (odprt, ena skupina), ki je bil namenjen oceni varnosti.

#### *Lajšanje simptomov pomanjkanja estrogena*

Učinkovitost estetrola pri lajšanju VMS so ocenili pri ženskah v postmenopavzi z zmernimi do hudimi VMS v 1. delu preskušanj 1 in 2. Skupno je bilo randomiziranih 628 žensk po histerektomiji (od tega je bilo 419 zdravljenih z estetrolom v odmerkih 14,2 mg ali 18,9 mg, 209 pa s placebom) ter 591 žensk brez histerektomije (od tega je bilo 392 zdravljenih z estetrolom v odmerkih 14,2 mg ali 18,9 mg, 199 pa s placebom).

Štirje soprimarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti v obeh preskušanjih so bili sprememba glede na izhodišče v tedenski pogostnosti in povprečni jakosti zmernih do hudih VMS po 4 in 12 tednih.

Lajšanje simptomov menopavze je bilo doseženo v prvih nekaj tednih zdravljenja in se je ohranjalo skozi celotno obdobje zdravljenja.

V obeh ključnih kliničnih preskušanjih, v katere so bile vključene ženske brez histerektomije, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev, ter ženske po histerektomiji, so enkratni dnevni peroralni odmerki estetrola 14,2 mg in 18,9 mg pokazali statistično značilno zmanjšanje tedenske pogostnosti zmernih do hudih VMS po 4 tednih zdravljenja, v primerjavi s placebom. Statistično značilno zmanjšanje se je ohranilo tudi po 12 tednih zdravljenja.

Enkratni dnevni peroralni odmerki estetrola 18,9 mg so pokazali statistično značilno zmanjšanje jakosti zmernih do hudih VMS po 4 in 12 tednih, v primerjavi s placebom. Statistično značilno zmanjšanje jakosti VMS je bilo pri obeh časovnih točkah opaženo tudi pri odmerku estetrola 14,2 mg v preskušanju 1, ne pa tudi v preskušanju 2.

Rezultati (post-hoc analize) spremembe tedenske pogostnosti in povprečne jakosti zmernih do hudih VMS iz 1. dela preskušanja 1 in 1. dela preskušanja 2 so za estetrol 14,2 mg predstavljeni v preglednici 2, za estetrol 18,9 mg pa v preglednici 3.

**Preglednica 2: Učinek estetrola 14,2 mg na tedensko pogostnost in povprečno jakost zmernih do hudih VMS po 4. in 12. tednu –ženske brez histerektomije, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev, in ženske po histerektomiji (preskušanje 1, del 1 in preskušanje 2, del 1)**

Parameter	Preskušanje 1, del 1		Preskušanje 2, del 1	
	estetrol 14,2 mg	placebo	estetrol 14,2 mg	placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
<b>Pogostnost VMS</b>				
<b>Izhodišče</b>				
Srednja vrednost (SO)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
<b>Sprememba od izhodišča do 4. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% IZ	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	0,0181	-	0,0249	-
<b>Sprememba od izhodišča do 12. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% IZ	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	0,0002	-	0,0020	-
<b>Jakost VMS</b>				
<b>Izhodišče</b>				
Srednja vrednost (SO)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
<b>Sprememba od izhodišča do 4. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% IZ	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	0,0096	-	0,5901	-
<b>Sprememba od izhodišča do 12. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% IZ	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	<0,0001	-	0,8533	-

IZ: interval zaupanja; LS-srednja vrednost: sprememba LS-srednje vrednosti glede na izhodišče, ocenjena z MMRM; MMRM: mešani model za ponovljene meritve; SN: standardna napaka; SO: standardni odklon

**Preglednica 3: Učinek estetrola 18,9 mg na tedensko pogostnost in povprečno jakost zmernih do hudih VMS po 4. in 12. tednu –ženske brez histerektomije, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev, in ženske po histerektomiji (preskušanje 1, del 1 in preskušanje 2, del 1)**

Parameter	Preskušanje 1, del 1		Preskušanje 2, del 1	
	estetrol 18,9 mg	placebo	estetrol 18,9 mg	placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
<b>Pogostnost VMS</b>				
<b>Izhodišče</b>				

Srednja vrednost (SO)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
<b>Sprememba od izhodišča do 4. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% IZ	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	0,0002	-	0,0138	-
<b>Sprememba od izhodišča do 12. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% IZ	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	<0,0001	-	0,0002	-
<b>Jakost VMS</b>				
<b>Izhodišče</b>				
Srednja vrednost (SO)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
<b>Sprememba od izhodišča do 4. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% IZ	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	0,0022	-	0,0075	-
<b>Sprememba od izhodišča do 12. tedna</b>				
LS-srednja vrednost (SN)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Razlika LS-srednjih vrednosti v primerjavi s placebom (SN)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% IZ	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
p-vrednost v primerjavi s placebom	<0,0001	-	<0,0001	-

IZ: interval zaupanja; LS-srednja vrednost: sprememba LS-srednje vrednosti glede na izhodišče, ocenjena z MMRM; MMRM: mešani model za ponovljene meritve; SN: standardna napaka; SO: standardni odklon

#### *Varnost za endometrijo*

Varnost estetrola 18,9 mg v neprekinjeni kombinaciji s P4 100 mg za endometrijo so ocenili pri 346 ženskah brez histerektomije, v postmenopavzi, v 1-letnem odprtem preskušanju (preskušanje 1, del 2), od katerih je imelo 325 žensk po 1 letu ocenljivo biopsijo endometrija. V podpopulaciji žensk, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev, so varnost za endometrijo ocenili pri 316 ženskah, od katerih jih je imelo 298 ocenljivo biopsijo endometrija po 1 letu.

Med kliničnim preskušanjem so ocene biopsij endometrija, odvzetih po 12 mesecih ali ob predčasni prekinitvi preskušanja, pokazale 1 primer hiperplazije endometrija brez atipije, nobenega primera hiperplazije endometrija z atipijo in nobenega raka endometrija (N = 1/325; 0,3 %; dvostranski 95-odstotni IZ 0,0–1,7 %). V post-hoc analizi podpopulacije žensk brez histerektomije, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev (n = 298), je bila točkovna ocena 0,3 % (dvostranski 95-odstotni IZ: 0,0–1,9 %).

### *Vzorci krvavitev*

V preskušanju 1, delu 2, je 853 žensk brez histerektomije, pri katerih je od zadnje menstruacije minilo vsaj 12 mesecev, neprekinjeno prejemale estetrol 18,9 mg v kombinaciji s P4 100 mg do 53 tednov. Odsotnost krvavitve ali kapljične krvavitve je bila opažena pri 37,8 % žensk v obdobju 10.–12. meseca zdravljenja. Krvavitev in/ali kapljična krvavitev sta se pojavili pri 77,2 % žensk v prvih treh mesecih zdravljenja in pri 62,2 % žensk v obdobju 10.–12. meseca zdravljenja.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Estetrol se po zaužitju hitro absorbira. Po zaužitju estetrola v odmerkih 14,2 mg in 18,9 mg v obliki tablet so povprečne najvišje plazemske koncentracije 17,9 ng/ml oziroma 17,3–20,75 ng/ml dosežene v 0,47–0,63 ure po enkratnem odmerku. Obseg izpostavljenosti estetrolu je podoben ne glede na vnos hrane. Najvišja opažena plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) estetrola se po zaužitju s hrano zmanjša za približno 50 %. Najvišja koncentracija estetrola je dosežena hitreje na tešče kot po zaužitju s hrano (mediana časa do najvišje opažene plazemske koncentracije ( $T_{max}$ ) je 0,5 ure na tešče v primerjavi z 1 uro po zaužitju s hrano).

Na podlagi rezultatov študije masnega ravnotežja je bila biološka uporabnost estetrola ocenjena na vsaj 69 %.

Po večkratnem odmerjanju estetrola 14,2 mg enkrat na dan 14 dni je mediana časa do najvišje plazemske koncentracije v stanju ravnovesja ( $T_{max,ss}$ ) približno 0,5 ure. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže po 6 do 8 dneh. V stanju dinamičnega ravnovesja znašajo najvišja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ), povprečna koncentracija in najnižja koncentracija 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml oziroma 1,42 ng/ml.

Po večkratnem odmerjanju estetrola 18,9 mg enkrat na dan 8 dni je mediana  $T_{max,ss}$  prav tako približno 0,5 ure. Stanje ravnovesja se doseže po 6 do 8 dneh. V stanju ravnovesja znašajo  $C_{max}$ , povprečna koncentracija in najnižja koncentracija 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml oziroma 1,59 ng/ml.

### Porazdelitev

Za farmakokinetiko estetrola je značilna hitra faza porazdelitve; v prvih 18 urah po peroralnem zaužitju se porazdeli in se verjetno ponovno absorbira zaradi enterohepatičnega kroženja. Volumen porazdelitve, določen po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 14,2 mg, je bil velik, kar kaže, da se estetrol široko porazdeli v tkiva.

Estetrol se ne veže na SHBG. Estetrol se zmerno veže na beljakovine v človeški plazmi (45,5 % do 50,4 %). Estetrol se enakomerno porazdeli med eritrocite in plazmo.

Študije *in vitro* so pokazale, da je estetrol substrat prenašalcev P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP). Vendar ni verjetno, da bi sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na aktivnost P-gp in BCRP, povzročila klinično pomembno interakcijo zdravila z estetrolom.

### Biotransformacija

Po peroralni uporabi estetrol prehaja v obsežno drugo fazo presnove, da tvori konjugate glukuronida in sulfata. Glavna presnovka, estetrol-3-glukuronid in estetrol-16-glukuronid, imata zanemarljivo estrogeno delovanje. UGT2B7 je prevladujoča izoforma UGT, ki sodeluje pri biotransformaciji estetrola v neposredni glukuronid. Estetrol se sulfatizira, predvsem s specifično estrogen sulfotransferazo (SULT1E1).

## Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) estetrola po enkratnem odmerku je bil v stanju dinamičnega ravnovesja približno 24 ur.

Po enkratnem dajanju peroralne raztopine 15 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-estetrola so v urinu odkrili približno 69 % celotne zbrane radioaktivnosti, 21,9 % pa v blatu.

## Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije estetrola ne kažejo nobenega pomembnega odstopanja od sorazmernosti v razponu odmerkov od 4,7 mg do 94,4 mg (enkratni odmerki).

## Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže po 6 do 8 dneh. Po ponavljajočem peroralnem odmerjanju estetrola v odmerkih 14,2 mg ali 18,9 mg enkrat na dan so najvišje plazemske koncentracije estetrola približno 16,69 ng/ml oziroma 19,60 ng/ml in so dosežene 0,18 do 2 uri po odmerjanju. Povprečne plazemske koncentracije znašajo 3,08 ng/ml oziroma 3,50 ng/ml. Kopičenje je zelo omejeno, saj je dnevna površina pod krivuljo (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja za 60 % večja kot po enkratnem odmerku, povečanja  $C_{\max}$  pa niso opazili.

## Posebne populacije

### *Okvara jeter*

Izvedena je bila študija z enkratnim peroralnim odmerkom estetrola 18,9 mg pri ženskah z normalnim delovanjem jeter, blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A), zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred B) in hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C).

Rezultati so pokazali, da sta bila razmerji  $C_{\max}$  in površine pod krivuljo  $AUC_{\text{inf}}$  za estetrol v primerjavi s preiskovankami z normalnim delovanjem jeter  $\sim 1,7$ -krat oziroma  $\sim 1,1$ -krat pri blagi okvari jeter,  $\sim 1,9$ -krat oziroma  $\sim 1$ -krat pri zmerni okvari jeter ter  $\sim 5,4$ -krat oziroma  $\sim 1,9$ -krat pri hudi okvari jeter (glejte poglavje 4.2).

### *Okvara ledvic*

Študija za oceno vpliva ledvične bolezni na farmakokinetiko estetrola je bila izvedena z enkratnim peroralnim odmerkom 18,9 mg estetrola pri preiskovankah z normalno ledvično funkcijo, blago okvaro ledvic (absolutna hitrost glomerulne filtracije (GFR)  $<90$  do  $\geq 60$  ml/min), zmerno okvaro ledvic (GFR  $<60$  do  $\geq 30$  ml/min) in hudo okvaro ledvic (GFR  $< 30$  ml/min).

Razmerji  $C_{\max}$  in  $AUC_{\text{inf}}$  za estetrol sta bili  $\sim 1,1$ -krat in  $\sim 1,7$ -krat pri osebah z blago okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo;  $\sim 1,8$ -krat in  $\sim 2,3$ -krat pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo; in  $\sim 1,5$ -krat in  $\sim 2,3$ -krat pri bolnicah s hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo.

Ledvični očistek (CL<sub>r</sub>) se je zmanjšal za 20 % v skupini z blago okvaro ledvic, za 40 % v skupini z zmerno okvaro ledvic in za 71 % v skupini s hudo okvaro ledvic v primerjavi s skupino z normalno ledvično funkcijo.

Rezultati študije kažejo, da bi povečana plazemska izpostavljenost estetrola pri osebah z zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo lahko imela klinični pomen (glejte poglavje 4.2).

## Ostale posebne populacije

### *Etnične skupine*

Po enkratnem odmerku estetrola 14,2 mg niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki estetrola med Japonkami in belkami.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih z estetrolom so pokazale pričakovane estrogenske učinke.

Zlasti študije vpliva na razmnoževanje so pri živalih pokazale embryo- in fetotoksične učinke, ki veljajo specifične za posamezno vrsto.

Estetrol ne velja za genotoksičnega. Znano pa je, da lahko spolni steroidi zaradi svojega hormonskega delovanja spodbujajo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije ocene tveganja za okolje z estetrolom so pokazale, da lahko estetrol predstavlja tveganje za vodno okolje in za podtalne vode.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete*

laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
koruzni škrob  
Povidon K30  
magnezijev stearat (E470b)

#### *Obloga tablete*

hipromeloza (E464)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
smukec (E553b)  
olje bombaževega semena, hidrogenirano  
titanov dioksid (E171)  
železov oksid, rumen (E172)  
železov oksid, rdeči (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozoren pretisni omot iz PVC in aluminija, ki vsebuje 28 filmsko obloženih v škatli z etuijem za shranjevanje.

#### Velikost pakiranj

28, 84 ali 168 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Madžarska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE  
DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budimpešta  
Madžarska

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja)

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete  
estetrol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,2 mg estetrola (v obliki estetrol monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo..

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
168 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Madžarska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

FYLREVVY 14,2 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete  
estetrol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NAVEDENI NA OVITKU ZA SHRANJEVANJE**

**ETUI ZA SHRANJEVANJE**

Fylrevy

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete  
estetrol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 18,9 mg estetrola (v obliki estetrol monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
168 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Madžarska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

FYLREVVY 18,9 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete  
estetrol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA OVITKU ZA SHRANJEVANJE**

**ETUI ZA SHRANJEVANJE**

Fylrevy

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete estetrol

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo FYLREVVY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FLYREVVY
3. Kako jemati zdravilo FLYREVVY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila FLYREVVY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo FLYREVVY in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo FYLREVVY je hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ). Vsebuje naravni estrogenski hormon estetrol. Zdravilo FYLREVVY se uporablja pri:

- ženskah v postmenopavzi, ki jim je bila odstranjena maternica (so imele histerektomijo), ter
- ženskah v postmenopavzi z ohranjeno maternico (ki niso imele histerektomije) in ki vsaj 12 mesecev niso imele naravne menstruacije.

#### **Lajšanje simptomov, ki se pojavijo po menopavzi**

Med menopavzo se količina estrogenov, ki jih proizvaja žensko telo, zmanjša. To lahko povzroči simptome, kot so vroč obraz, vrat in prsni koš (»vročinski oblivi«). Zdravilo FYLREVVY blaži te postmenopavzne simptome. Zdravilo FYLREVVY vam bo predpisano le, če vaši simptomi resno ovirajo vaše vsakdanje življenje.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FLYREVVY**

##### **Zdravstvena anamneza in redni pregledi**

Uporaba HNZ je povezana s tveganji, ki jih je treba upoštevati pri odločanju, ali naj to obliko zdravljenja začnete uporabljati in ali naj jo še naprej uporabljate.

Z zdravljenjem žensk s prezgodnjo menopavzo (zaradi odpovedi jajčnikov ali operacije) ni veliko izkušenj. Če imate prezgodnjo menopavzo, so tveganja pri uporabi HNZ lahko drugačna. Posvetujte se z zdravnikom.

Preden začnete (ali ponovno začnete) jemati HNZ, vas bo zdravnik vprašal o vaši lastni zdravstveni anamnezi in zdravstveni anamnezi vaše družine. Zdravnik se lahko odloči opraviti tudi telesni pregled. Ta pregled bo po potrebi vključeval pregled dojk in/ali notranji pregled.

Po začetku jemanja zdravila FYLREVVY, morate opravljati redne preglede pri zdravniku (vsaj enkrat letno). Na teh pregledih se z zdravnikom pogovorite o koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom FYLREVVY.

Redno se udeležujte presejalnih pregledov dojk, kot vam je priporočil zdravnik.

### Ne jemljite zdravila FLYREVVY

Če karkoli od spodaj navedenega velja za vas. Če o kateri koli od spodaj navedenih točk niste prepričani, se pred začetkom uporabe zdravila FYLREVVY **posvetujte z zdravnikom**.

Ne jemljite zdravila FYLREVVY:

- če ste **alergični** na **estetrol** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate ali ste kdaj imeli **raka dojk** ali če obstaja sum nanj,
- če imate **raka, ki je občutljiv na estrogene**, kot je rak maternične sluznice (endometrija), ali če obstaja sum nanj,
- če imate kakršno koli **nepojasnjeno krvavitev iz nožnice**,
- če imate nezdravljeno **prekomerno zadebelitev maternične sluznice**,
- če imate ali ste kdaj imeli **krvni strdek v veni** (trombozo), na primer v nogah (globoka venska tromboza) ali v pljučih (pljučna embolija),
- če imate **motnjo strjevanja krvi** (na primer pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina),
- če imate ali ste pred kratkim imeli bolezen, ki jo povzročajo krvni strdki v arterijah, kot je **srčni infarkt, možganska kap ali angina pectoris**,
- če imate ali ste kdaj imeli **bolezen jeter** in se vrednosti jetrnih testov niso normalizirale,
- če imate redko krvno bolezen, imenovano porfirija, ki se pojavlja v družinah (je dedna).

Če se katero od zgoraj navedenih stanj pojavi prvič med jemanjem zdravila FYLREVVY, takoj prenehajte jemati zdravilo in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila FYLREVVY, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste kdaj imeli karkoli od spodaj navedenega, morate to povedati zdravniku, preden začnete z zdravljenjem, saj se lahko ta stanja ponovijo ali poslabšajo med zdravljenjem z zdravilom FYLREVVY. V tem primeru morate pogosteje opravljati kontrolne preglede pri zdravniku:

- miome (fibroide) v maternici,
- rast maternične sluznice zunaj maternice (endometrioza) ali anamnezo čezmerne rasti maternične sluznice (hiperplazija endometrija),
- povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov (glejte »Krvni strdki v veni (tromboza)«),
- povečano tveganje za razvoj raka, odvisnega od estrogena (npr. mati, sestra ali babica z rakom dojk),
- visok krvni tlak,
- bolezen jeter, kot je npr. benigni tumor jeter,
- sladkorno bolezen,
- žolčne kamne,
- migreno ali hude glavobole,
- bolezen imunskega sistema, ki prizadene več organov v telesu (sistemski lupus eritematosus, SLE),
- epilepsijo,
- astmo,
- bolezen, ki prizadene bobnič in sluh (otoskleroza),
- zelo visoke ravni maščob v krvi (trigliceridov),
- zastajanje tekočine v telesu zaradi bolezni srca ali ledvic,

- dedni ali pridobljeni angioedem.

### **Takoj prenehajte jemati zdravilo FYLREVVY in se nemudoma posvetujte z zdravnikom**

Če med jemanjem HNZ opazite katero od naslednjih stanj:

- katero koli od stanj, navedenih zgoraj v podpoglavju »Ne jemljite zdravila FYLREVVY«,
- porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), kar so lahko znaki bolezni jeter,
- otekel obraz, jezik in/ali žrelo in/ali težave pri požiranju ali koprivnico, skupaj s težavami z dihanjem, kar lahko kaže na angioedem,
- izrazito zvišanje krvnega tlaka (simptomi so lahko glavobol, utrujenost, omotica),
- migreni podobne glavobole, ki se pojavijo prvič,
- če zanosite,
- če opazite znake krvnega strdka, kot so:
  - boleče otekanje in pordelost nog;
  - nenadna bolečina v prsnem košu;
  - oteženo dihanje.

Za več informacij glejte podpoglavje spodaj »Krvni strdki v veni (tromboza)«.

**Opomba:** Zdravilo FYLREVVY ni kontracepcijsko sredstvo. Če je od vaše zadnje menstruacije preteklo manj kot 12 mesecev ali ste mlajši od 50 let, boste za preprečevanje nosečnosti morda potrebovali dodatno kontracepcijo. Posvetujte se z zdravnikom.

### **HNZ in rak**

#### **Prekomerna zadebelitev maternične sluznice (hiperplazija endometrija) in rak maternične sluznice (rak endometrija)**

Uporaba samo estrogenskega HNZ poveča tveganje za prekomerno zadebelitev maternične sluznice (hiperplazija endometrija) in raka na maternični sluznici (rak endometrija).

Uporaba progestogena poleg estrogena vsaj 12 dni v vsakem 28-dnevem ciklu vas ščiti pred tem dodatnim tveganjem. Če še vedno imate maternico, vam bo zato zdravnik posebej predpisal progesteron. Če so vam maternico odstranili (histerektomija), se posvetujte z zdravnikom, ali lahko to zdravilo varno jemljete brez progestogena.

Pri ženskah, ki še imajo maternico in ne uporabljajo HNZ, se diagnoza raka endometrija v povprečju postavi 5 od 1000 žensk med 50. in 65. letom.

Pri ženskah, starih od 50 do 65 let, ki še imajo maternico in jemljejo samo estrogensko HNZ, se diagnoza raka endometrija postavi od 10 do 60 ženskam od 1000 (tj. od 5 do 55 dodatnih primerov), odvisno od odmerka in trajanja jemanja.

Zdravilo FYLREVVY vsebuje večji odmerek estrogenov kot druga zdravila za HNZ, ki vsebujejo samo estrogen. Tveganje za raka endometrija pri uporabi zdravila FYLREVVY v kombinaciji s progesteronom ni znano.

#### **Rak dojk**

Izsledki kažejo, da uporaba kombiniranega estrogensko-progesteronskega in/ali samo estrogenskega hormonskega nadomestnega zdravljenja poveča tveganje za raka dojke. Dodatno tveganje je odvisno od trajanja uporabe HNZ, opazno pa je v 3 letih uporabe. Po prenehanju uporabe HNZ se dodatno tveganje sčasoma zmanjša, vendar je tveganje lahko prisotno še 10 let ali več, če ste HNZ uporabljali več kot 5 let.

#### *Primerjava*

Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka dojke pri povprečno 13 do 17 od 1000 žensk.

Pri ženskah, starih 50 let, ki začnejo uporabljati samo estrogensko HNZ za obdobje 5 let, bo teh primerov 16 do 17 na 1000 uporabnic (tj. dodatnih 0 do 3 primerov).

Pri ženskah, starih 50 let, ki začnejo uporabljati estrogensko-progestogensko HNZ za obdobje 5 let, je na 1000 uporabnic 21 primerov (tj. dodatnih 4 do 8 primerov).

Pri ženskah, starih od 50 do 59 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 10-letnem obdobju diagnosticirali raka dojk pri povprečno 27 od 1000 žensk.

Pri ženskah, starih 50 let, ki začnejo uporabljati samo estrogensko HNZ za obdobje 10 let, bo teh primerov 34 na 1000 uporabnic (tj. dodatnih 7 primerov).

Pri ženskah, starih 50 let, ki začnejo uporabljati estrogensko-progestogensko HNZ za obdobje 10 let, bo teh primerov 48 na 1000 uporabnic (tj. dodatnih 21 primerov).

### **Redno si pregledujte dojke. Obiščite zdravnika, če opazite spremembe na dojkah, kot so:**

- vdolbinice na koži,
- spremembe prsne bradavice,
- kakršne koli bulice, ki jih lahko vidite ali otipate.

Dodatno priporočamo, da se udeležite programov mamografije, ki so vam na voljo. Pomembno je, da medicinsko sestro/zdravstvenega delavca, ki bo opravil mamografijo, obvestite, da uporabljate HNZ. Ta zdravila namreč lahko povečajo gostoto vaših dojk, kar lahko vpliva na izvid mamografije. Če je gostota dojke povečana, mamografija morda ne bo pokazala vseh bulic.

### **Rak jajčnikov**

Rak jajčnikov je redek - bistveno redkejši kot rak dojk. Uporaba HNZ, ki vsebuje samo estrogen ali kombinacijo estrogena in progestogena, je bila povezana z rahlo povečanim tveganjem za nastanek raka jajčnikov.

Tveganje za raka jajčnikov se spreminja s starostjo. Na primer pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v obdobju 5 let pri približno 2 ženskah izmed 2000 odkrili raka jajčnikov. Pri ženskah, ki uporabljajo HNZ 5 let, bodo raka jajčnikov odkrili pri približno 3 izmed 2000 uporabnic (tj. približno 1 dodaten primer).

### **Vpliv HNZ na srce in ožilje**

#### **Krvni strdki v veni (tromboza)**

Tveganje za nastanek **krvnih strdkov v venah** je pri uporabnicah HNZ približno 1,3- do 3-krat večje kot pri neuporabnicah, še posebej v prvem letu jemanja.

Krvni strdki so lahko resni in če kateri od njih zaide v pljuča, lahko povzroči bolečine v prsnem košu, težko dihanje, omedlevico ali celo smrt.

Verjetnost, da bo v vaših venah nastal krvni strdek, se povečuje z leti. Obvestite zdravnika, če kateri koli od spodaj nevedenih primerov velja za vas:

- če zaradi večje operacije, poškodbe ali bolezni dlje časa ne morete hoditi (glejte tudi poglavje 3, podpoglavje »Če potrebujete operacijo«),
- če imate izrazito prekomerno telesno maso (ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>),
- če imate kakršne koli težave s strjevanjem krvi, ki jih je treba dolgotrajno zdraviti z zdravilom, ki se uporablja za preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- če je kdo od vaših bližnjih sorodnikov kdaj imel krvni strdek v nogah, pljučih ali drugem organu,
- če imate sistemski lupus eritematozus (SLE),
- če imate raka.

Glede znakov prisotnosti krvnega strdka glejte podpoglavje zgoraj »Takoaj prenehajte jemati zdravilo FYLREVV in se nemudoma posvetujte z zdravnikom«.

#### *Primerjava*

Pri ženskah v 50-ih letih, ki ne jemljejo HNZ, se v 5-letnem obdobju v povprečju pričakuje, da bo krvni strdek v veni nastal pri 4 do 7 od 1000 žensk.

Pri ženskah v 50-ih letih, ki uporabljajo estrogensko-progestogensko HNZ več kot 5 let, je od 9 do 12 primerov na 1000 uporabnic (tj. dodatnih 5 primerov).

Pri ženskah v 50-ih letih, ki so jim odstranili maternico in uporabljajo samo estrogensko HNZ več kot 5 let, je od 5 do 8 primerov na 1000 uporabnic (tj. 1 dodaten primer).

#### **Bolezen srca (miokardni infarkt/srčni napad)**

Ni dokazov, da lahko uporaba HNZ prepreči srčni napad.

Pri ženskah, starejših od 60 let, ki jemljejo estrogensko-progestogensko HNZ, je tveganje za nastanek bolezni srca rahlo večje kot pri ženskah, ki ne prejemajo takega zdravljenja.

Pri ženskah z odstranjeno maternico, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje, tveganje za bolezen srca ni povečano..

#### **Možganska kap**

Tveganje za možgansko kap je pri uporabnicah HNZ približno 1,5-krat večje kot pri neuporabnicah. Število dodatnih primerov možganske kapi zaradi uporabe HNZ se povečuje s starostjo.

#### *Primerjava*

Možgansko kap bi v 5-letnem obdobju povprečno pričakovali pri 8 ženskah od 1000 v 50-ih letih, ki ne jemljejo HNZ. Pri ženskah v 50-ih letih, ki jemljejo HNZ, bo v 5-letnem obdobju 11 primerov na 1000 uporabnic (tj. dodatni 3 primeri).

#### **Druga stanja**

- HNZ ne preprečuje izgube spomina. Obstaja nekaj dokazov o večjem tveganju za izgubo spomina pri ženskah, ki začnejo jemati HNZ po 65. letu starosti. Za nasvet se posvetujte z zdravnikom.

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravila FYLREVV ne smejo jemati otroci in mladostniki.

#### **Druga zdravila in zdravilo FLYREVV**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki so na voljo brez recepta, zdravili rastlinskega izvora ali drugimi naravnimi izdelki.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje nekaterih zdravil za HNZ. Zdravilo FYLREVV ima majhen potencial za medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

HNZ lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil:

- Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) (kot so kombinirani režimi zdravljenja ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega; glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) lahko pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo etinilestradiol, povzročijo zvišanje vrednosti jetrnih testov (zvišanje jetrnega encima alanin-aminotransferaze (ALT)). Zdravilo FYLREVV vsebuje estetrol namesto etinilestradiola. Ni znano, ali se zvišanje vrednosti jetrnega encima ALT lahko pojavi pri sočasnem jemanju zdravila FLYREVV s to kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C.

### **Laboratorijske preiskave**

Če je treba pri vas opraviti preiskavo krvi, povejte zdravniku ali laboratorijskemu osebju, da jemljete zdravilo FYLREVVY, saj lahko to zdravilo vpliva na rezultate nekaterih preiskav.

### **Zdravilo FYLREVVY skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo FYLREVVY lahko jemljete s hrano ali brez nje, po potrebi z majhno količino vode.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo FYLREVVY je namenjeno za uporabo samo pri ženskah po menopavzi. Če zanosite, prenehajte jemati zdravilo FYLREVVY in se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo FYLREVVY nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo FYLREVVY vsebuje laktozo in natrij**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo FLYREVVY**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik bo poskušal, da vam za zdravljenje vaših simptomov predpiše čim manjši odmerek za čim krajši čas. Pri ženskah brez maternice je treba uporabiti zdravilo FYLREVVY v odmerku 18,9 mg. Če menite, da je ta odmerek premočen ali ni dovolj močen, se pogovorite z zdravnikom.

Vzemite eno tableto vsak dan približno ob istem času, po potrebi z nekaj vode. Priporočeno je neprekinjeno jemanje.

Pri ženskah z ohranjeno maternico se lahko med jemanjem zdravila FYLREVVY, zlasti v prvih 3 mesecih zdravljenja, pojavijo neredne krvavitve iz nožnice ali kapljične krvavitve (minimalna izguba krvi, ki zahteva največ en tampon). Če so krvavitve iz nožnice vztrajne ali znatne, se posvetujte z zdravnikom.

Če še imate maternico, morate zdravilo FYLREVVY jemati v kombinaciji s progestogenom, neprekinjeno, kot vam je predpisal zdravnik.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila FYLREVVY, kot bi smeli**

O resnih škodljivih posledicah zaužitja prevelikega števila tablet zdravila FYLREVVY ni poročil. Če hkrati vzamete več tablet zdravila FYLREVVY, se lahko pojavijo slabost, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v bradavicah, bruhanje ali krvavitev iz nožnice. Če ste vzeli večji odmerek zdravila FYLREVVY ali če ugotovite, da je zdravilo zaužil otrok, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo FYLREVVY**

Če ste tableto pozabili vzeti ob običajnem času, jo vzemite takoj, ko se spomnite. Če je minilo že več kot 12 ur od tedaj, ko bi morali vzeti tableto, izpuscite zamujeno tableto in nadaljujte z jemanjem naslednji dan kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

Izpuščene tablete lahko pri ženskah z maternico povečajo verjetnost za pojav vmesnih krvavitev ali kapljičnih krvavitev.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo FYLREVVY**

Zdravilo FYLREVVY lahko prenehate jemati kadar koli. Preden prenehate jemati zdravilo FYLREVVY, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če potrebujete operacijo**

Če imate predvideno operacijo, povejte kirurgu, da jemljete zdravilo FYLREVVY. Morda boste morali prenehati jemati zdravilo FYLREVVY približno 4 do 6 tednov pred operacijo, da zmanjšate tveganje za nastanek krvnega strdka (glejte poglavje 2, podpoglavje »Krvni strdki v veni«). Vprašajte zdravnika, kdaj lahko spet začnete jemati zdravilo FYLREVVY.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Naslednje bolezni so bile pogosteje opažene pri uporabnicah HNZ, v primerjavi z neuporabnicami:

- rak dojke,
- prekomerna rast ali rak maternične sluznice (hiperplazija endometrija ali rak endometrija),
- rak jajčnikov,
- krvni strdki v venah nog ali pljuč (venska tromboembolija),
- bolezen srca,
- možganska kap,
- verjetno poslabšanje spomina, če se je HNZ začelo po 65. letu.

Izkušenj z HNZ, ki vsebuje estrol, ni.

Za več informacij glede teh neželenih učinkov glejte poglavje 2.

Med uporabo zdravila FYLREVVY so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti** (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 uporabnic*):

- krvavitev iz nožnice,
- zadebelitev maternične sluznice (zadebelitev endometrija).

**Pogosti** (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 uporabnic*):

- glivična okužba nožnice (kandidiaza),
- nerakava tvorba v maternici (leiomiom maternice),
- omotica,
- bolečina v spodnjem delu trebuha,
- bolečina v trebuhu,
- napihnjenost trebuha,
- občutek slabosti (navzea),
- zaprtje,
- bolečina v rokah ali nogah (bolečina v okončinah),
- nenormalna rast maternične sluznice (moten proliferativni endometrij),
- bolečina v dojkah,
- občutljivost dojk,
- bolečina v bradavicah,
- krčenje maternice,
- izcedek iz nožnice,
- srbenje zunanjega spolovila ali nožnice (vulvovaginalni pruritus),
- izrazita utrujenost (astenija),
- povečanje telesne mase.

**Občasni** (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 uporabnic*):

- škodljivi krvni strdki v veni, na primer:
  - v nogi ali stopalu (globoka venska tromboza),

- v pljučih (t.j., pljučna embolija),
- srbeč kožni izpuščaj (urtikarija),
- prekomerna zadebelitev maternične sluznice (hiperplazija endometrija),
- polipi (majhni izrastki) v maternici,
- vraščanje maternične sluznice (endometrija) v mišično plast maternice (adenomioza),
- zatrdlina v dojki,
- otekanje dojk,
- cista na jajčnikih,
- otekanje rok ali nog (periferni edem).

Pri drugih HNZ so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- bolezen žolčnika,
- različne kožne bolezni:
  - obarvanje kože, zlasti na obrazu ali vratu, znano kot »nosečnostne pege« (kloazma),
  - boleči rdečkasti kožni vozlički (nodozni eritem),
  - izpuščaj z rdečino tarčaste oblike ali ranicami (multiformni eritem).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila FLYREVY**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo FLYREVY**

- Učinkovina je estetrol.

#### *FYLREVVY 14,2 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,2 mg estetrola (v obliki estetrol monohidrata).

#### *FYLREVVY 18,9 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 18,9 mg estetrola (v obliki estetrol monohidrata).

- Pomožne snovi so:

**Jedro tablete:** laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob (glejte poglavje 2 »Zdravilo FYLREVVY vsebuje laktozo in natrij«), koruzni škrob, Povidon K30, magnezijev stearat (E470b).

**Obloga tablete:** hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), smukec (E553b), olje bombaževega semena, hidrogenirano, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

## **Izgled zdravila FLYREVY in vsebina pakiranja**

### *FLYREVY 14,2 mg filmsko obložene tablete*

Filmsko obložene tablete so oranžne barve, s premerom 6 mm, okrogle, bikonveksne, z vtisnjenim simbolom v obliki kapljice na eni strani.

### *FLYREVY 18,9 mg filmsko obložene tablete*

Filmsko obložene tablete so rumene barve, s premerom 6 mm, okrogle, bikonveksne, z vtisnjenim simbolom v obliki kapljice na eni strani.

Zdravilo FLYREVY je pakirano v prozorne PVC/aluminijaste pretisne omote s 28 filmsko obloženimi tabletami, ki so v škatli skupaj z etuijem za shranjevanje.

Velikosti pakiranja: 28, 84 ali 168 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Madžarska

## **Proizvajalec**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Madžarska

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Nemčija

## **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani <https://www.ema.europa.eu>.