

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FYLREVVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter

FYLREVVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

FYLREVVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 42,9 mg lactosemonohydrat.

FYLREVVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 37,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

FYLREVVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter

Den filmovertrukne tablet er orange, 6 mm i diameter, rund, bikonveks, med en dråbeformet prægning på den ene side.

FYLREVVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter

Den filmovertrukne tablet er gul, 6 mm i diameter, rund, bikonveks, med en dråbeformet prægning på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) mod symptomer på østrogenmangel hos hysterektomerede postmenopausale kvinder.

Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) mod symptomer på østrogenmangel hos ikke-hysterektomerede postmenopausale kvinder, hvor der er gået mindst 12 måneder siden deres sidste menstruation.

4.2 Dosering og administration

FYLREVVY indeholder udelukkende østrogen.

Dosering

1 tablet taget oralt én gang dagligt på omtrent det samme tidspunkt med eller uden mad, om nødvendigt med lidt vand.

Kontinuerlig administration anbefales.

Til påbegyndelse og fortsat behandling af postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dosis med den kortest mulige varighed (se også pkt. 4.4) anvendes.

Kvinder med en uterus

Behandlingen bør påbegyndes med FYLREVVY 14,2 mg. Hvis der ikke opnås et tilstrækkeligt respons i form af symptomlindring, kan dosis øges til FYLREVVY 18,9 mg.

Et progestagen, der er godkendt som tillæg til østrogenbehandling, bør gives kontinuerligt.

Hysterektomerede kvinder

Dosis bør være FYLREVVY 18,9 mg.

Medmindre der foreligger tidligere diagnosticeret endometriose, frarådes det at tilføje et progestagen hos hysterektomerede kvinder.

Påbegyndelse og ændring af behandlingen

Hos kvinder, der ikke tager HRT, eller hos kvinder, der skifter fra et HRT-præparat med østrogen alene eller fra et kombineret HRT-præparat til kontinuerlig behandling, kan behandlingen påbegyndes på en hvilken som helst passende dag. Hos kvinder, der skifter fra en cyklisk eller sekventielt HRT-behandling, bør behandlingen påbegyndes dagen efter afslutning af den tidligere behandling.

Håndtering af glemte tabletter

Hvis en tablet glemmes, bør den tages hurtigst muligt. Hvis der er gået mere end 12 timer, bør den glemte tablet springes over, og behandling bør fortsættes med den næste planlagte tablet.

Glemte tabletter kan øge risikoen for gennembrudsblødning eller pletblødning hos kvinder med en uterus.

Nedsat leverfunktion

Estetrol er kontraindiceret hos kvinder med svært nedsat leverfunktion, så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Estetrol bør ikke anvendes hos kvinder med moderat eller svært nedsat nyrefunktion.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende estetrol hos den pædiatriske population til indikationen HRT til behandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

Ældre

Estetrols sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos kvinder, der påbegynder behandling, når de er over 65 år.

Der kan ikke gives nogen dosisbefaling til denne population.

Administration

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt, tidligere eller formodet brystcancer.
- Kendte, tidligere eller formodede østrogenafhængige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer).
- Udiagnosticeret genital blødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Tidligere eller nuværende venøs tromboemboli (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli).
- Kendte trombofililidelser (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4).
- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f. eks. angina, myokardieinfarkt).
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
- Porfyri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Procentdelen af vaginal blødning var 66,8 % og procentdelen af abnormt proliferativt endometrium var 5,4 % i det pivotale fase 3-studie hos ikke-hysterektomerede kvinder, hvor der var gået mindst 12 måneder efter deres sidste menstruation, som fik kontinuerlig behandling med estetrol 18,9 mg kombineret med progesteron (P4) 100 mg (se også pkt. 4.8). Højere P4-doser eller et andet gestagen godkendt som tillæg til østrogenbehandling kan anvendes, der er imidlertid ingen tilgængelige sikkerheds- og tolerabilitetsdata med estetrol.

Behandling af postmenopausale symptomer med estetrol bør kun påbegyndes, hvis symptomerne forringer livskvaliteten. I alle tilfælde skal der mindst årligt foretages en nøje vurdering af risici og fordele, og behandlingen med HRT bør kun fortsættes så længe fordelene opvejer risiciene.

Der er begrænset dokumentation vedrørende risiciene, der er forbundet med HRT til behandling af præmatur menopause. På grund af det lave absolutte risikoniveau hos yngre kvinder vurderes forholdet mellem fordele og risici at være mere favorabelt end hos ældre kvinder.

Lægeundersøgelse/opfølgning

Før påbegyndelse eller genoptagelse af behandling med HRT skal der optages en fuldstændig personlig og familiær anamnese. Helbredsundersøgelsen (herunder gynækologisk undersøgelse og undersøgelse af mammae) bør tilpasses anamnese, kontraindikationer og forsigtighedsregler vedrørende brugen. Under behandlingen anbefales regelmæssige undersøgelser, hvis hyppighed og karakter tilpasses den enkelte kvinde. Kvinderne skal instrueres i hvilke ændringer i deres bryster, der bør rapporteres til deres læge eller sygeplejerske (se 'Brystcancer' nedenfor). Undersøgelser, herunder relevante billeddiagnostiske værktøjer, f.eks. mammografi, bør udføres i overensstemmelse med gældende screeningspraksis, tilpasset den enkelte patients kliniske behov.

Tilstande, som kræver supervision

Patienten skal overvåges nøje, hvis nogen af følgende tilstande forekommer, tidligere er forekommet og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Der skal tages højde for, at nedenstående tilstande kan komme igen eller blive forværret under behandling med estetrol, især:

- Leiomyom (uterusfibromer) eller endometriose.
- Risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme (se nedenfor).

- Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. arvelig brystcancer hos førstegradsslægting.
- Hypertension.
- Leversygdomme (f. eks. leveradenom).
- Diabetes mellitus med eller uden vaskulære komplikationer.
- Cholelithiasis.
- Migræne eller (svær) hovedpine.
- Systemisk lupus erythematosus.
- Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor).
- Epilepsi.
- Astma.
- Otoklerose.

Årsager til øjeblikkeligt ophør med behandlingen

Behandlingen skal seponeres, hvis der konstateres en kontraindikation, samt i følgende situationer:

- Gulsot eller forringet leverfunktion.
- Væsentlig blodtryksstigning.
- Nyopstået migrænelignende hovedpine.
- Graviditet.

Endometriehyperplasi og -karcinom

Risikoen for endometriehyperplasi og -karcinom stiger, når kvinder med intakt uterus behandles med østrogen alene i længere perioder. Den rapporterede stigning i risikoen for endometrie-cancer er mellem 2-12 gange større risiko hos østrogen-brugere sammenlignet med ikke-brugere, afhængig af behandlingsvarigheden og østrogen-dosis (se pkt. 4.8). Efter behandlingsophør kan risikoen fortsat være forhøjet i mindst 10 år.

Tilføjelse af gestagen i kontinuerlig kombineret østrogen-gestagen-behandling hos ikke-hysterektomerede kvinder forebygger den forøgede risiko, der er forbundet med HRT med østrogen alene.

Der kan forekomme gennembruds- og pletblødning i de første måneder af behandlingen. Hvis der forekommer gennembruds- eller pletblødning efter længere tids behandling, eller hvis det fortsætter, efter behandlingen er blevet seponeret, skal årsagen undersøges. Undersøgelsen kan omfatte endometriebiopsi for at udelukke malignitet i endometriet.

Østrogen som monoterapi kan medføre præmalign eller malign omdannelse i tilbageværende foci med endometriose. Derfor bør tilføjelse af gestagener til østrogensubstitutionsbehandling overvejes hos kvinder, der har fået foretaget hysterektomi på grund af endometriose, hvis de vides at have tilbageværende endometriose.

Brystcancer

Den samlede evidens viser en øget risiko for brystcancer hos kvinder, der tager hormonsubstitutionsbehandling med kombineret østrogen-gestagen eller med østrogen alene, og at denne risiko er afhængig af HRT-behandlingens varighed.

Behandling med østrogen alene

Women's Health Initiative (WHI)-studiet fandt ingen stigning i risikoen for brystcancer hos hysterektomerede kvinder, der brugte HRT med østrogen alene. Observationsstudier har hovedsageligt rapporteret en lille stigning i risikoen for at få diagnosticeret brystcancer, der er væsentlig lavere end hos brugere af kombineret østrogen-gestagen (se pkt. 4.8).

Resultaterne fra en stor metaanalyse viste, at den øgede risiko efter behandlingsophør vil falde over tid, og den tid, det vil tage, før den øgede risiko er vendt tilbage til *baseline*, afhænger af varigheden af den tidligere HRT. Når HRT blev taget i mere end 5 år, kan risikoen vare ved i 10 år eller længere.

HRT, navnlig ved kombineret østrogen-gestagen-behandling, øger densiteten af brystvæv på mammografibilleder, hvilket kan vanskeliggøre den radiologiske påvisning af brystcancer.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende metaanalyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen-gestagen. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års brug og aftager gradvist efter behandlingsophør.

Nogle andre studier, herunder WHI-studiet, tyder på, at brug af kombinerede HRT-præparater kan være forbundet med en tilsvarende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboemboli

HRT er forbundet med en 1,3-3 gange forhøjet risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Det er mere sandsynligt, at en sådan hændelse forekommer i det første år med HRT-behandling end senere (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte trombofililidelser har en øget risiko for VTE, og HRT kan øge denne risiko. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter anvendelse af østrogener, høj alder, større kirurgiske indgreb, langvarig immobilisering, svær overvægt ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), graviditets-/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen konsensus vedrørende en mulig sammenhæng mellem varicer og VTE.

Som hos alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at forebygge VTE efter kirurgi. Ved langvarig immobilisering efter elektiv kirurgi, anbefales det at stoppe med HRT 4-6 uger forinden. Behandlingen bør ikke genoptages, før kvinden er fuldstændig mobiliseret.

Hos kvinder, der ikke selv har VTE i anamnesen, men som har en førstegradsslægtning med trombose i en tidlig alder, kan der tilbydes screening efter grundig rådgivning om begrænsningerne heri (kun en del af trombofili-defekter identificeres ved screening). Hvis der identificeres en trombofil defekt, der adskiller sig fra trombose blandt familiemedlemmer, eller hvis defekten er 'svær' (f. eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombination af defekter), er HRT kontraindiceret.

Hos kvinder, der allerede er i kronisk antikoagulationsbehandling, kræver brug af HRT nøje overvejelse af benefit/risk-forholdet.

Hvis VTE udvikles efter påbegyndt HRT-behandling, skal lægemidlet seponeres. Patienterne skal informeres om, at de omgående skal kontakte deres læge, hvis de bliver opmærksomme på et eventuelt symptom på tromboemboli (f. eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselige smerter i brystet, dyspnø).

Koronararteriesygdom (CAD)

Der er i randomiserede, kontrollerede studier ingen evidens for, at HRT med østrogen-gestagen eller med østrogen alene beskytter kvinder med eller uden eksisterende CAD mod myokardieinfarkt.

Østrogen alene

Randomiserede kontrollerede data påviste ikke en forhøjet risiko for CAD hos hysterektomerede kvinder, der bruger østrogenbehandling alene.

Iskæmisk apopleksi

Kombinationsbehandling med østrogen-gestagen samt behandling med østrogen alene er forbundet med en op til 1,5 gange forhøjet risiko for iskæmisk apopleksi. Den relative risiko ændrer sig ikke med alderen, eller hvor lang tider der er gået siden menopause. *Baseline*-risikoen for apopleksi er imidlertid stærkt aldersafhængig, hvorfor den totale risiko for apopleksi stiger med alderen hos kvinder, der bruger HRT (se pkt. 4.8).

Andre forhold

Østrogener kan forårsage væskeretention, og patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion bør derfor overvåges nøje.

Kvinder med forudeksisterende hypertriglyceridæmi bør følges tæt under østrogen- eller hormonsubstitutionsbehandling, da der i sjældne tilfælde er beskrevet massiv forhøjelse af plasmatriglycerider, hvilket har ført til pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.

Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på arveligt og erhvervet angioødem.

Østrogener øger thyroide-bindende globulin (TBG), hvilket fører til en stigning i cirkulerende total thyreoideahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), thyroxin (T4)-niveauer (ved søjle- eller radioimmunanalyse) eller triiodthyronin (T3)-niveauer (ved radioimmunanalyse). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket afspejles i forhøjet TBG. Koncentrationen af frit T4 og frit T3 er uændret. Andre bindingsproteiner i serum kan være forhøjede, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører stigning i henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønssteroider. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uændrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Brug af HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegynder kontinuerlig HRT (kombineret eller med østrogen alene) efter 65 års-alderen.

Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)

I kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektion (HCV) med den kombinerede behandling ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, var forhøjet ALAT-niveau over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN), signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler, såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler. Desuden blev der også hos patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir observeret forhøjet ALAT hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler, såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tog østrogenholdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, såsom estradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener. På grund af det begrænsede antal kvinder, der tager disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af følgende kombinerede behandlinger: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se også pkt. 4.5.

Hjælpstoffer

Lactose

Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med arveligt galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på estetrol

Estetrol glucuroniseres hovedsageligt af UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7-enzym. Der blev ikke set klinisk relevant interaktion med estetrol og den stærke UGT-hæmmer valproinsyre. Cytochrom P450 (CYP450)-enzymer spiller ikke nogen stor rolle i metabolismen af estetrol. Interaktion mellem estetrol og stoffer, der er kendt for at inducere eller hæmme CYP450-enzym, er derfor usandsynlig.

Estetrols indvirkning på andre lægemidler

Baseret på *in vitro*-hæmningsstudier er interaktion af estetrol med metabolismen af andre aktive stoffer usandsynlig.

Farmakodynamiske interaktioner

I kliniske studier med den kombinerede HCV-behandling ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin var forhøjede ALAT-niveauer 5 gange over den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der brugte ethinylestradiol-holdige lægemidler, såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler. Derudover blev der også observeret ALAT-stigninger hos kvinder, der brugte ethinylestradiol-holdige lægemidler, såsom kombinerede hormonelle præventionsmidler, også hos patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Kvinder, der bruger østrogen-holdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, såsom estradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogen. På grund af det begrænsede antal kvinder, der tager disse andre østrogen, er forsigtighed imidlertid påkrævet hos denne gruppe ved samtidig administration af følgende kombinerede behandlinger: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

FYLREVV er ikke indiceret under graviditet. Hvis der indtræffer graviditet under behandlingen, skal behandlingen stoppes omgående.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baseret på erfaring fra dyrestudier kan skadelige virkninger, der skyldes de aktive stoffers hormonvirkning, ikke udelukkes.

Resultaterne af de fleste epidemiologiske studier til dato, der er relevante med hensyn til utilsigtet føtal eksponering for østrogen, indikerer ingen teratogene eller føtotoksiske virkninger.

Amning

FYLREVV er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

FYLREVV er ikke indiceret til kvinder i den fertile alder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

FYLREVVY påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos ikke-hysterektomerede postmenopausale kvinder, hvor der var gået mindst 12 måneder siden deres sidste menstruation, som er blevet eksponeret for estetrol sammen med progesteron, omfattede endometriefortykkelse (> 4 mm, 71,3 %), vaginal blødning (66,8 %) og abnormt proliferativt endometrium (5,4 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger hos kvinder med eller uden uterus var ømhed i brystet (8,7 %) og smerter i brystet (5,6 %). Bortset fra bivirkninger relateret til uterus blev der ikke set andre forskelle i sikkerhedsprofilen hos kvinder med eller uden uterus.

Liste over bivirkninger i tabelform

Sikkerheden af estetrol blev vurderet i et klinisk fase 2-studie og to kliniske fase 3-studier (studie 1 og studie 2), der inkluderede 2.606 postmenopausale kvinder (1.290 blev behandlet med estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg alene, 463 blev behandlet med placebo og 853, hvor der var gået mindst 12 måneder siden deres sidste menstruation, blev behandlet med estetrol 18,9 mg kontinuerligt kombineret med P4 100 mg).

Bivirkningerne, der blev observeret under de kliniske studier, er anført i tabel 1 og klassificeret i henhold til hyppighed og systemorganklasse. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Vulvovaginal candidiasis	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Uterus leiomyom	
Nervesystemet		Svimmelhed	
Vaskulære sygdomme			Venøs tromboemboli
Mave-tarm-kanalen		Nedre abdominalsmerter ^a Abdominalsmerter Abdominal udspilning Kvalme Forstoppelse	
Hud og subkutane væv			Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv		Smerter i ekstremiteterne	
Det reproduktive system og mammae	Vaginalblødning ^b Endometriefortykkelse	Abnormt proliferativt endometrium Smerter i brystet Ømhed i brystet	Endometriehyperplasi Endometriepolypper ^c Adenomyose Knude i brystet ^d

		Smerter i brystvorterne Spasme i uterus Vaginalt udflåd Vulvovaginal pruritus	Hævelse i brystet ^e Ovariecyste
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni	Perifer hævelse
Undersøgelser		Vægtøgning	

^a Omfatter smerter i bækkenet

^b Omfatter uterusblødning og intermenstruel blødning

^c Omfatter cervixpolypper og uteruspolypper

^d Omfatter phylloid tumor, cyster i brystet, unormal brystscanning

^e Omfatter brystforstørrelse, brystspænding

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risiko for brystcancer

- Der er rapporteret om en op til dobbelt så stor risiko for at få stillet diagnosen brystcancer hos kvinder, der tager en kombinationsbehandling med østrogen og gestagen i mere end 5 år.
- For brugere af østrogener alene er den øgede risiko ved behandling med østrogen alene lavere end for brugere af østrogen-gestagen-kombinationer.
- Risikoniveauet afhænger af varigheden af brugen (se pkt. 4.4).
- Nedenfor vises de absolutte risikoestimer baseret på resultaterne fra det største randomiserede placebokontrollerede studie (WHI-studiet) og den største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier.

Største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier

Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved HRT-start (år)	Incidens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 5-års-periode (50-54 år)*	Risikoratio	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 5 år
HRT med østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7
Kombineret østrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Taget fra incidensrater ved *baseline* i England i 2015 hos kvinder med et BMI = 27 (kg/m²)

Bemærk: Da baggrundsincidensen af brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt.

Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 10 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved HRT-start (år)	Incidens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 10-års-periode (50-59 år)*	Risikoratio	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 10 år
HRT med østrogen alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombineret østrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget fra incidensrater ved *baseline* i England i 2015 hos kvinder med et BMI = 27 (kg/m²)

Bemærk: Da baggrundsincidensen af brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt.

Amerikanske WHI-studier - yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over 5 år	Risikoratio & 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere over 5 år (95 % CI)
Kun CEE-østrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE- + MPA-østrogen & gestagen‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

* WHI-studie hos kvinder uden uterus, som ikke viste en øget risiko for brystcancer.

‡ Da analysen blev begrænset til kvinder, som ikke havde brugt HRT før studiet, var der ikke nogen åbenlys øget risiko i de første 5 år med behandlingen, men efter 5 år var risikoen større end hos kvinder, der ikke brugte HRT.

Risiko for endometrie-cancer

- Postmenopausale kvinder med en uterus

Risikoen for endometrie-cancer er ca. 5 for hver 1.000 kvinder med uterus, som ikke bruger HRT.

Brug af HRT med østrogen alene anbefales ikke hos kvinder med en uterus, da det øger risikoen for endometrie-cancer (se pkt. 4.4).

Afhængigt af behandlingsvarigheden af østrogen alene og østrogen-dosis varierede forøgelsen af risikoen for endometrie-cancer i epidemiologiske studier fra mellem 5 og 55 yderligere diagnosticerede tilfælde for hver 1.000 kvinder mellem 50 og 65 år.

Tilføjes gestagen til en behandling med østrogen alene i mindst 12 dage pr. cyklus, kan denne øgede risiko forhindres. I Million Women studiet viste brug af kombineret (sekventiel eller kontinuerlig) HRT i en 5-årig periode ikke nogen øget risiko for endometrie-cancer (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariecancer

Brug af HRT-behandling med østrogen alene eller med kombineret østrogen-gestagen har været forbundet med en let forhøjet risiko for at få diagnosticeret ovariecancer (se pkt. 4.4).

En metaanalyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der bruger HRT, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 % CI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, der har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Hos kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, vil ca. 2 ud af 2.000 kvinder blive diagnosticeret med ovariecancer i løbet af en 5 årig periode.

Risiko for venøs tromboemboli

HRT forbindes med en 1,3-3 gange øget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er størst i det første behandlingsår med HRT (se pkt. 4.4). Resultaterne fra Women's Health Initiative (WHI)-studierne er anført nedenfor:

WHI-studier - yderligere risiko for VTE over 5 års brug

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over 5 år	Risikoratio & 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere
Kun oral østrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
CEE- + MPA-østrogen & gestagen‡			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studie af kvinder uden uterus

Risiko for lidelser i koronararterierne

- Risikoen for lidelser i koronararterierne er let øget hos kvinder over 60 år, som bruger en kombineret HRT med østrogen-gestagen (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk apopleksi

- Brug af en behandling med østrogen alene og behandling med østrogen + gestagen er forbundet med en øget relativ risiko for iskæmisk apopleksi på op til 1,5 gange. Risikoen for hæmoragisk apopleksi øges ikke under brug af HRT.
- Denne relative risiko afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men eftersom risikoen ved *baseline* i høj grad afhænger af alder, øges den samlede risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, med alderen. Se pkt. 4.4.

WHI-studier kombineret - yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde* over 5 års brug

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over 5 år	Risikoratio & 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere over 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Der blev ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk apopleksi

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med østrogenholdige præparater kan omfatte kvalme, opkastning, ømhed i brystet, svimmelhed, abdominalsmerter, sløvhed/træthed, og der kan forekomme gennembrudsblødning. Baseret på studier udført med en enkelt dosis på 94,4 mg estetrol og gentagne doser på 37,8 mg estetrol, kan der også forekomme symptomer med ømme brystvorter og smerter i bækkenet.

Der er ingen specifik antidot, og behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, naturlige og semisyntetiske østrogener, usammensatte, ATC-kode: G03CA10

Virkningsmekanisme

Det aktive stof, syntetisk estetrol, er kemisk og biologisk identisk med endogen estetrol, som produceres under graviditet i menneskefosterets lever.

Estetrol erstatter tabet af østrogenproduktion hos menopausale kvinder, og lindrer menopausale symptomer, herunder vasomotoriske symptomer (VMS).

Oplysninger om kliniske studier

Den kliniske virkning og sikkerhed af estetrol 14,2 mg og estetrol 18,9 mg blev vurderet i to kliniske fase 3-multicenterstudier (studie 1 og studie 2). Begge studier bestod af to dele: Del 1 (randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret) fokuserede hovedsageligt på virkning, og del 2 (åbent, enkeltarmet) fokuserede hovedsageligt på sikkerhed.

Lindring af symptomer på østrogenmangel

Virkningen af estetrol til lindring af vasomotoriske symptomer blev evalueret hos postmenopausale kvinder med moderate til svære vasomotoriske symptomer i del 1 af studie 1 og 2. I alt 628 hysterektomerede (hvoraf 419 blev behandlet med estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg og 209 blev behandlet med placebo) og 591 ikke-hysterektomerede (hvoraf 392 blev behandlet med estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg og 199 blev behandlet med placebo) blev randomiseret.

De fire coprimære virkningsendepunkter for begge studier var ændring fra *baseline* i den ugentlige hyppighed og gennemsnitlige sværhedsgrad af moderate til svære vasomotoriske symptomer efter 4 uger og 12 uger.

Lindring af menopausale symptomer blev opnået inden for de første behandlingsuger og opretholdt gennem hele behandlingsperioden.

I begge de pivotale kliniske studier, herunder ikke-hysterektomerede kvinder, hvor der var gået mindst 12 måneder siden deres sidste menstruation, og hysterektomerede kvinder, påviste én daglig dosis med oral estetrol 14,2 mg og estetrol 18,9 mg statistisk signifikant reduktion i den ugentlige hyppighed af moderate til svære vasomotoriske symptomer efter 4 uger sammenlignet med placebo. Den statistisk signifikante reduktion blev opretholdt efter 12 ugers behandling.

Én daglig dosis med oral estetrol 18,9 mg påviste statistisk signifikant reduktion i sværhedsgraden af moderate til svære vasomotoriske symptomer efter 4 uger og 12 uger sammenlignet med placebo. Der blev også observeret en statistisk signifikant reduktion i sværhedsgraden af vasomotoriske symptomer med estetrol 14,2 mg på de samme tidspunkter i studie 1, men ikke i studie 2.

Resultaterne (post-hoc-analyser) af ændringen i ugentlig hyppighed og gennemsnitlig sværhedsgrad af moderate til svære vasomotoriske symptomer fra studie 1, del 1 og studie 2, del 1 er vist i [tabel 2](#) for estetrol 14,2 mg og [tabel 3](#) for estetrol 18,9 mg.

Tabel 2: Effekt af estetrol 14,2 mg på den ugentlige hyppighed og gennemsnitlige sværhedsgrad af moderate til svære vasomotoriske symptomer ved uge 4 og uge 12 – ikke-hysterektomerede kvinder, hvor der var gået mindst 12 måneder siden deres sidste menstruation, og hysterektomerede kvinder (studie 1, del 1 og studie 2, del 1)

Parameter	Studie 1, del 1		Studie 2, del 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
Hyppighed af vasomotoriske symptomer				
<i>Baseline</i>				
Gennemsnit (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Ændring fra <i>baseline</i> til uge 4				
LS-gennemsnit (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95 % CI	(-20,64; -1,65)	-	(-18,36; -1,05)	-
p-værdi vs. placebo	0,0181	-	0,0249	-
Ændring fra <i>baseline</i> til uge 12				
LS-gennemsnit (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95 % CI	(-27,41; -7,64)	-	(-22,26; -4,38)	-
p-værdi vs. placebo	0,0002	-	0,0020	-
Sværhedsgrad af vasomotoriske symptomer				
<i>Baseline</i>				

Gennemsnit (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Ændring fra baseline til uge 4				
LS-gennemsnit (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95 % CI	(-0,51; -0,06)	-	(-0,28; 0,12)	-
p-værdi vs. placebo	0,0096	-	0,5901	-
Ændring fra baseline til uge 12				
LS-gennemsnit (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95 % CI	(-0,78; -0,30)	-	(-0,25; 0,17)	-
p-værdi vs. placebo	< 0,0001	-	0,8533	-

CI: konfidensinterval. LS-gennemsnit: mindste kvadrats gennemsnitsændring fra *baseline* estimeret fra en MMRM-model. MMRM: blandet model for gentagne målinger. SD: standardafvigelse. SE: standardfejl.

Tabel 3: Effekt af estetrol 18,9 mg på den ugentlige hyppighed og gennemsnitlige sværhedsgrad af moderate til svære vasomotoriske symptomer ved uge 4 og uge 12 – ikke-hysterektomerede kvinder, hvor der var gået mindst 12 måneder efter deres sidste menstruation, og hysterektomerede kvinder (studie 1, del 1 og studie 2, del 1)

Parameter	Studie 1, del 1		Studie 2, del 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N = 197	N = 200	N = 186	N = 185
Hypighed af vasomotoriske symptomer				
<i>Baseline</i>				
Gennemsnit (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Ændring fra baseline til uge 4				
LS-gennemsnit (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95 % CI	(-25,60; -6,96)	-	(-19,04; -1,85)	-
p-værdi vs. placebo	0,0002	-	0,0138	-
Ændring fra baseline til uge 2				
LS-gennemsnit (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95 % CI	(-32,39; -12,92)	-	(-24,51; -6,67)	-
p-værdi vs. placebo	< 0,0001	-	0,0002	-
Sværhedsgrad af vasomotoriske symptomer				
<i>Baseline</i>				
Gennemsnit (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Ændring fra baseline til uge 4				
LS-gennemsnit (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95 % CI	(-0,55; -0,10)	-	(-0,46; -0,06)	-
p-værdi vs. placebo	0,0022	-	0,0075	-
Ændring fra baseline til uge 12				
LS-gennemsnit (SE)	-1,36 (0,074)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)

LS-middelforskel vs. placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95 % CI	(-0,89; -0,42)	-	(-0,64; -0,22)	-
p-værdi vs. placebo	< 0,0001	-	< 0,0001	-

CI: konfidensinterval. LS-gennemsnit: mindste kvadrats gennemsnitsændring fra *baseline* estimeret fra en MMRM-model. MMRM: blandet model for gentagne målinger. SD: standardafvigelse. SE: standardfejl.

Endometriesikkerhed

Endometriesikkerheden af estetrol 18,9 mg kontinuerligt kombineret med P4 100 mg blev evalueret hos 346 ikke-hysterektomerede postmenopausale kvinder i et åbent studie med en varighed på 1 år (studie 1, del 2), hvoraf 325 havde en evaluerbar endometriebiopsi efter 1 år. I subpopulationen med kvinder, hvor der var gået 12 måneder siden deres sidste menstruation, blev endometriesikkerheden evalueret hos 316 kvinder, hvoraf 298 havde en evaluerbar endometriebiopsi efter 1 år.

Under det kliniske studie blev der efter vurdering af endometriebiopsier taget efter 12 måneder eller ved tidlig udtræden af studiet påvist 1 tilfælde af endometriehyperplasi uden atypi, ingen tilfælde af endometriehyperplasi med atypi og ingen tilfælde af endometriecancer (N = 1/325, 0,3 %; 2-sidet 95 % CI: 0,0-1,7 %). I post-hoc-analysen af subpopulationen hos ikke-hysterektomerede kvinder, hvor der var gået 12 måneder siden deres sidste menstruation (n = 298), var punkttestimatet 0,3 % (2-sidet 95 % CI: 0,0-1,9 %).

Blødningsmønstre

I studie 1, del 2 fik 853 ikke-hysterektomerede kvinder, hvor der var gået 12 måneder siden deres sidste menstruation, estetrol 18,9 mg med kontinuerlig P4 100 mg i op til 53 uger. Der blev set fravær af blødning eller pletblødning hos 37,8 % af kvinderne under 10.-12. behandlingsmåned. Blødning og/eller pletblødning forekom hos 77,2 % af kvinderne under de første tre måneder af behandlingen, og hos 62,2 % under 10.-12. behandlingsmåned.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Estetrol absorberes hurtigt efter indtagelse. Efter indtagelse af estetrol i doser på 14,2 mg og 18,9 mg som tabletter nås gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer på henholdsvis 17,9 ng/ml og 17,3-20,75 ng/ml 0,47-0,63 timer efter en enkelt indtagelse. Den samlede eksponering for estetrol er tilsvarende uanset fødeindtagelse. Den observerede maksimale plasmakoncentration (C_{max}) af estetrol reduceres med ca. 50 % efter fødeindtagelse. Den maksimale koncentration af estetrol nås hurtigere under fastende forhold end under fødeindtagelse (mediantiden for den observerede maksimale plasmakoncentration (T_{max}) var 0,5 timer end under fastende forhold sammenlignet med 1 time efter fødeindtagelse).

Baseret på resultaterne fra massebalancestudiet blev estetrols biotilgængelighed estimeret til mindst 69 %.

Efter gentagne doser estetrol 14,2 mg taget én gang dagligt i 14 dage er den mediane $T_{max,ss}$ ca. 0,5 time. *Steady state* er opnået efter 6 til 8 dage. Ved *steady state* er C_{max} , den gennemsnitlige koncentration og den minimale koncentration (*trough-niveau*) henholdsvis 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml og 1,42 ng/ml.

Efter gentagne doser estetrol 18,9 mg taget én gang dagligt i 8 dage er den mediane $T_{max,ss}$ ca. 0,5 time. *Steady state* er opnået efter 6 til 8 dage. Ved *steady state* er C_{max} , den gennemsnitlige koncentration og den minimale koncentration (*trough-niveau*) henholdsvis 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml og 1,59 ng/ml.

Fordeling

Estetrols farmakokinetik er karakteriseret ved en hurtig fordelingsfase. Det fordeles og det genoptages sandsynligvis via det enterohepatiske kredsløb i løbet af de første 18 timer efter oral indtagelse.

Fordelingsvolumenet, der blev bestemt efter oral administration af en enkelt dosis på 14,2 mg, var højt, hvilket indikerer, at estetrol i vid udstrækning fordeles i vævene.

Estetrol bindes ikke til SHBG. Estetrol viste moderat binding til humane plasmaproteiner (45,5 % til 50,4 %). Estetrol fordeles ligeligt mellem røde blodlegemer og plasma.

In vitro-studier viste, at estetrol er et substrat af P-glycoprotein (P-gp)- og brystcancerresistent protein (BCRP)-transportører. Samtidig administration af lægemidler, der påvirker aktiviteten af P-gp og BCRP, vil dog sandsynligvis ikke medføre klinisk relevant lægemiddelinteraktion med estetrol.

Biotransformation

Efter oral administration undergår estetrol omfattende fase 2-metabolisme for at danne glucuronid- og sulfatkonjugater. De to hovedmetabolitter, estetrol-3-glucuronid og estetrol-16-glucuronid, har ubetydelig østrogen-aktivitet. UGT2B7 er den dominerende UGT-isoform, der er involveret i biotransformationen af estetrol til en direkte glucuronid. Estetrol gennemgår sulfatering, hovedsagelig ved specifik østrogensulfotransferase (SULT1E1).

Elimination

Den observerede terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) af estetrol var ca. 24 timer både efter en enkelt administration og ved *steady state* betingelser.

Efter administration af en enkelt oral opløsning af 15 mg [^{14}C]-estetrol blev ca. 69 % af den totale genfundne radioaktivitet påvist i urinen og 21,9 % i fæces.

Linearitet/non-linearitet

Plasmaniveauer af estetrol viser ingen relevant afvigelse fra dosisproportionalitet over et dosisinterval på 4,7 mg op til 94,4 mg (enkelt administration).

Steady state betingelser

Steady state opnås efter 6 til 8 dage. Efter gentagen oral administration én gang dagligt af estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg var de maksimale plasmakoncentrationer henholdsvis 16,69 ng/ml og 19,60 ng/ml, og nås 0,18-2 timer efter dosering. Gennemsnitlige serumkoncentrationer er henholdsvis 3,08 ng/ml og 3,50 ng/ml. Akkumulering er meget begrænset med dagligt areal under kurven (AUC) ved *steady state* 60 % større end efter en enkelt dosis og ingen observeret stigning i C_{\max} .

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der er udført et studie med administration af en enkelt oral dosis estetrol 18,9 mg hos kvindelige forsøgsdeltagere med normal leverfunktion, let nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse A), moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse B) og svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C).

Resultaterne viser, at estetrols C_{\max} og AUC_{inf} -ratio var henholdsvis $\sim 1,7$ gange og $\sim 1,1$ gange højere ved let nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal leverfunktion, henholdsvis $\sim 1,9$ gange og ~ 1 gang højere ved moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal leverfunktion og henholdsvis $\sim 5,4$ gange og $\sim 1,9$ gange højere ved svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er udført et studie til evaluering af indvirkningen af nyresygdom på estetrols farmakokinetik, hvor der blev administreret en enkelt oral dosis estetrol 18,9 mg til kvindelige forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion, let nedsat nyrefunktion (absolut glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 90 til

≥ 60 ml/min), moderat nedsat nyrefunktion (GFR < 60 til ≥ 30 ml/min) og svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min).

Estetrols C_{\max} og AUC_{inf} var henholdsvis $\sim 1,1$ gange og $\sim 1,7$ gange højere ved let nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion, henholdsvis $\sim 1,8$ gange og $\sim 2,3$ gange højere ved moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion og henholdsvis $\sim 1,5$ gange og $\sim 2,3$ gange højere ved svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion.

Renal clearance (CL_r) var 20 % lavere i gruppen med let nedsat nyrefunktion, 40 % lavere i gruppen med moderat nedsat nyrefunktion og 71 % lavere i gruppen med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med gruppen med normal nyrefunktion.

Studieresultaterne viser, at stigningen i estetrols plasmaeksposering hos forsøgsdeltagere med moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion kan være af klinisk relevans (se pkt. 4.2).

Andre særlige populationer

Etniske grupper

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken af estetrol mellem japanske og kaukasiske kvinder efter administration af en enkelt dosis estetrol 14,2 mg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Studier af toksicitet efter gentagne doser med estetrol har indikeret forventede østrogene virkninger. Især reproduktionstoksicitetsstudier viste embryo- og føtotoksiske virkninger hos dyr, som anses for at være artsspecifikke.

Estetrol anses ikke for at være genotoksisk. Det er imidlertid kendt, at kønshormoner på grund af deres hormonvirkning kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumorer.

Miljøriskovurderingsstudier har vist, at estetrol kan udgøre en risiko for vandmiljøet og grundvandet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat
Natriumstivelsesglycolat (Type A)
Majsstivelse
Povidon K30
Magnesiumstearat (E572)

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talcum (E553b)
Bomuldsfrøolie, hydrogeneret
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gennemsigtig PVC/aluminium-blister indeholdende 28 filmovertrukne tabletter i en æske med et opbevaringsetui.

Pakningsstørrelser

28, 84 eller 168 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

FYLREVY 14,2 mg film-coated tablets

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18,9 mg film-coated tablets

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTONÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FYLREVVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter
estetrol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

FYLREVVY 14,2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FYLREVVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter
estetrol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gedeon Richter Plc.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ OPBEVARINGSETUI

OPBEVARINGSETUI

Fylrevy

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTONÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FYLREVVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter
estetrol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

FYLREVVY 18,9 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FYLREVVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter
estetrol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gedeon Richter Plc.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ OPBEVARINGSETUI

OPBEVARINGSETUI

Fylrevy

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

FYLREVVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter

FYLREVVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter

estetrol

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage FYLREVVY
3. Sådan skal du tage FYLREVVY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

FYLREVVY er en hormonsubstitutionsbehandling (HRT). Det indeholder det naturlige østrogenhormon, estetrol. FYLREVVY anvendes til:

- kvinder efter overgangsalderen, der har fået deres livmoder fjernet (har fået foretaget en hysterektomi) og
- kvinder efter overgangsalderen, der har en intakt livmoder (har ikke fået foretaget en hysterektomi), og som ikke har haft en naturlig menstruation i mindst 12 måneder.

Lindring af symptomer, der opstår efter overgangsalderen

I overgangsalderen falder mængden af østrogen, som kvindens krop producerer. Det kan give symptomer såsom rødme og varmfølelse i ansigtet, på halsen og på brystet ("hedeture"). FYLREVVY lindrer disse symptomer efter overgangsalderen. Du får kun ordineret FYLREVVY, hvis dine symptomer er til stor gene i din dagligdag.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage FYLREVVY

Sygedomshistorie og regelmæssige undersøgelser

Brug af HRT indebærer risici, som bør overvejes, når det skal besluttes, om du skal starte med at tage det, eller om du skal fortsætte med at tage det.

Der er begrænset erfaring med behandling af kvinder, der har tidlig overgangsalder (på grund af svigtende æggestokke eller operation). Hvis du har tidlig overgangsalder, kan risiciene ved brug af HRT være anderledes. Kontakt lægen.

Inden du starter (eller genoptager) HRT, vil lægen spørge til din egen og din families sygdomshistorie. Lægen kan beslutte at udføre en helbredsundersøgelse. Denne kan omfatte en undersøgelse af dine bryster og/eller en indvendig (gynækologisk) undersøgelse, hvis det er nødvendigt.

Når du er startet på behandlingen med FYLREVVY, skal du have foretaget regelmæssige undersøgelser hos lægen (mindst én gang om året). Ved disse undersøgelser kan du og lægen drøfte fordelene og risiciene ved fortsat behandling med FYLREVVY.

Gå til regelmæssig brystscreening, som anvist af lægen.

Tag ikke FYLREVVY

Hvis noget af følgende gælder for dig. Hvis du er usikker på et eller flere af nedenstående punkter, **skal du kontakte lægen**, inden du tager FYLREVVY.

Tag ikke FYLREVVY:

- Hvis du er **allergisk** (overfølsom) over for **estetrol** eller et af de øvrige indholdsstoffer i FYLREVVY (angivet i punkt 6).
- Hvis du har eller nogensinde har haft **brystkræft**, eller hvis der er mistanke om, at du har det.
- Hvis du har **kræft, der er følsom over for østrogener**, såsom kræft i livmoderslimhinden (endometrium), eller hvis der er mistanke om, at du har det.
- Hvis du har **uforklarlig blødning fra skeden**.
- Hvis du har **meget fortykket livmoderslimhinde**, og du ikke får behandling mod det.
- Hvis du har eller har haft en **blodprop i en vene** (trombose), såsom i benet (dyb venetrombose) eller lungerne (lungeemboli).
- Hvis du har en **blodstørkningsforstyrrelse** (såsom protein C-, protein S- eller antitrombinmangel).
- Hvis du har eller for nylig har haft en sygdom, der er forårsaget af blodpropper i arterierne, såsom et **hjertetilfælde, slagtilfælde eller angina (hjertekramper)**.
- Hvis du har eller nogensinde har haft en **leversygdom**, og dine leverfunktionsprøver ikke er vendt tilbage til det normale.
- Hvis du har en sjælden blodsygdom, der hedder "porfyri", og som nedarves i familien (arvelig).

Hvis nogen af de ovennævnte tilstande indtræder for første gang, mens du tager FYLREVVY, skal du stoppe med at tage det med det samme, og omgående kontakte lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager FYLREVVY.

Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har haft et eller flere af følgende problemer, inden du starter behandlingen, da sådanne problemer kan vende tilbage eller blive værre under behandlingen med FYLREVVY. I sådanne tilfælde skal du gå oftere til lægen for at blive undersøgt:

- fibromer i livmoderen (godartet vækst i livmoderen)
- vækst af livmoderslimhinden uden for livmoderen (endometriose) eller tidligere tilfælde med stor overvækst af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi)
- øget risiko for udvikling af blodpropper (se 'Blodpropper i en vene (trombose)')
- øget risiko for at få østrogenfølsom kræft (f.eks. hvis din mor, søster eller bedstemor har haft brystkræft)
- forhøjet blodtryk
- en leversygdom, såsom en godartet levertumor
- sukkersyge (diabetes)
- galdesten
- migræne eller svære hovedpiner
- en sygdom i immunsystemet, som påvirker mange af kroppens organer (systemisk lupus erythematosus, SLE)
- epilepsi
- astma
- en sygdom, der påvirker trommehinden og hørelsen (otosklerose)

- et meget højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- væskeophobning på grund af hjerte- eller nyreproblemer
- arvelig eller erhvervet angioødem (episoder med hurtig hævelse af hænder, fødder, ansigt, læber, øjne, tunge, svælg).

Stop med at tage FYLREVVY og kontakt omgående lægen

Hvis du bemærker noget af følgende, mens du tager HRT:

- en eller flere af de tilstande, der er nævnt under afsnittet 'Tag ikke FYLREVVY'
- gulfarvning af huden eller det hvide i dine øjne (gulsot). Det kan være tegn på en leversygdom
- hævelse i ansigt, tunge og/eller svælg og/eller synkebesvær eller nældefeber, sammen med åndedrætsbesvær, hvilket tyder på angioødem
- en meget stor stigning i blodtrykket (symptomer kan være hovedpine, træthed, svimmelhed)
- migrænelignende hovedpiner, som forekommer for første gang
- hvis du bliver gravid
- hvis du bemærker tegn på en blodprop, såsom
 - smertefuld hævelse og rødme af benene
 - pludselige brystmerter
 - åndenød

Du kan finde yderligere oplysning under 'Blodpropper i en vene (trombose)'.

Bemærk: FYLREVVY er ikke et præventionsmiddel. Hvis det er under 12 måneder siden, at du havde din sidste menstruation, eller hvis du er under 50 år, kan det stadig være nødvendigt at bruge yderligere prævention for at undgå graviditet. Spørg lægen til råds.

HRT og kræft

Udtalt fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer)

Når HRT tages med østrogen alene øges risikoen for udtalt fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer).

Når gestagen tages i tillæg til østrogen i mindst 12 dage i hver 28-dages cyklus beskytter det dig mod denne ekstra risiko. Derfor vil din læge ordinere et gestagen separat, hvis du stadig har din livmoder. Hvis du har fået fjernet din livmoder (ved hysterektomi), så drøft med lægen, om det er sikkert for dig at tage dette lægemiddel uden et gestagen.

Hos kvinder, der stadig har deres livmoder, og som ikke tager HRT, vil der i gennemsnit være 5 ud af 1.000 kvinder, der bliver diagnosticeret med endometriecancer, når de er mellem 50 og 65 år.

Hos kvinder i alderen 50-65 år, som stadig har deres livmoder, og som tager HRT med østrogen alene, vil mellem 10 og 60 kvinder ud af 1.000 blive diagnosticeret med endometriecancer (dvs. mellem 5 og 55 ekstra tilfælde), afhængigt af dosis og varigheden af behandlingen.

FYLREVVY indeholder en højere mængde østrogen end andre præparater til HRT med østrogen alene. Risikoen for endometriecancer, når det anvendes med et gestagen, kendes ikke.

Brystkræft

Der er påvist øget risiko for brystkræft ved HRT med kombineret østrogen-gestagen eller med østrogen alene. Den øgede risiko afhænger af, hvor længe du bruger HRT. Den øgede risiko viser sig inden for 3 års brug. Efter ophør af HRT falder den øgede risiko med tiden, men risikoen kan vare ved i 10 år eller længere, hvis du har brugt HRT i mere end 5 år.

Sammenligning

Ud af 1.000 kvinder i alderen 50 til 54 år, der ikke tager HRT, diagnosticeres i gennemsnit 13 til 17 med brystkræft i løbet af en periode på 5 år.

Blandt kvinder på 50 år, der starter med at tage HRT med østrogen alene i 5 år, vil der være 16-17 tilfælde pr. 1.000 brugere (dvs. yderligere 0-3 tilfælde).

Blandt kvinder på 50 år, der starter med at tage HRT med kombineret østrogen-gestagen i 5 år, vil der være 21 tilfælde pr. 1.000 brugere (dvs. yderligere 4-8 tilfælde).

Ud af 1.000 kvinder i alderen 50-59 år, der ikke tager HRT, diagnosticeres i gennemsnit 27 med brystkræft i løbet af en periode på 10 år.

Blandt kvinder på 50 år, der starter med at tage HRT med østrogen alene i 10 år, vil der være 34 tilfælde pr. 1.000 brugere (dvs. yderligere 7 tilfælde).

Blandt kvinder på 50 år, der starter med at tage HRT med kombineret østrogen-gestagen i 10 år, vil der være 48 tilfælde pr. 1.000 brugere (dvs. yderligere 21 tilfælde).

Undersøg dine bryster regelmæssigt. Kontakt lægen, hvis du bemærker forandringer, såsom:

- fordybninger i huden
- forandringer i brystvorten
- alle knuder, du kan se eller føle.

Du rådes desuden til at deltage i mammografiscreening, når du får tilbud om det. Det er vigtigt, at du oplyser sygeplejersken/sundhedspersonen, som udfører mammografien, om, at du bruger HRT, da det kan øge tætheden af brystvævet, hvilket kan påvirke resultatet af mammografien. Hvis brystvævet er mere tæt, kan det være sværere at opdage alle knuder med mammografien.

Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene ses sjældent - langt sjældnere end brystkræft. HRT-behandling med østrogen alene eller med kombineret østrogen-gestagen er blevet forbundet med en let øget risiko for kræft i æggestokkene.

Risikoen for kræft i æggestokkene afhænger af kvindens alder. F.eks.: Blandt kvinder i alderen 50 til 54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres kræft i æggestokkene hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år. Blandt kvinder, som har taget HRT i 5 år, vil der være ca. 3 tilfælde for hver 2.000 brugere (dvs. ca. 1 yderligere tilfælde).

Virkning af HRT på hjertet og blodløbet

Blodpropper i en vene (trombose)

Risikoen for **blodpropper i venerne** er ca. 1,3-3 gange højere hos brugere af HRT end hos ikke-brugere, særligt i det første år, hvor det bruges.

Blodpropper kan være alvorlige, og hvis en blodprop bliver ført til lungerne, kan det medføre brystmerter, åndenød, besvimelse eller tilmed død.

Din risiko for at få en blodprop i en vene stiger med alderen, og hvis et eller flere af følgende punkter gælder for dig. Fortæl det til lægen, hvis en eller flere af følgende situationer gælder for dig:

- du kan ikke gå i en længere periode på grund af en større operation, tilskadekomst eller sygdom (se også punkt 3, Hvis du skal opereres)
- du er svært overvægtig (BMI > 30 kg/m²)
- du har et problem med størkningen af blodet, der kræver langvarig behandling med et lægemiddel, der forebygger blodpropper
- hvis et af dine nære familiemedlemmer har haft en blodprop i benet, lungen eller et andet organ
- du har systemisk lupus erythematosus (SLE)
- du har kræft.

Se "Stop med at tage FYLREVVY og kontakt omgående lægen" vedrørende tegn på en blodprop.

Sammenligning

Hos kvinder i 50'erne, der ikke tager HRT, vil der over en periode på 5 år i gennemsnit være 4-7 ud af 1.000 kvinder, der må forventes at få en blodprop i en vene.

Hos kvinder i 50'erne, som har taget HRT med østrogen-gestagen i mere end 5 år, vil der være 9-12 tilfælde blandt 1.000 brugere (dvs. yderligere 5 tilfælde).

Hos kvinder i 50'erne, der har fået fjernet deres livmoder, og som har taget HRT med østrogen alene i mere end 5 år, vil der være 5-8 tilfælde blandt 1.000 brugere (dvs. 1 yderligere tilfælde).

Hjertesygdom (hjertetilfælde)

Der er ingen tegn på, at HRT forebygger et hjertetilfælde.

Kvinder over 60 år, der bruger HRT med østrogen-gestagen, har en let forøget risiko for at udvikle en hjertesygdom, end kvinder, der ikke tager HRT.

Kvinder, der har fået fjernet deres livmoder, og som tager et lægemiddel med østrogen alene, har ingen forøget risiko for udvikling af en hjertesygdom.

Slagtilfælde

Risikoen for at få et slagtilfælde er ca. 1,5 gange højere hos brugere af HRT end hos ikke-brugere. Antallet af yderligere tilfælde af slagtilfælde på grund af brug af HRT stiger med alderen.

Sammenligning

Hos kvinder i 50'erne, som ikke tager HRT, forventes der i gennemsnit at være 8 ud af 1.000, der får et slagtilfælde over en periode på 5 år. Hos kvinder i 50'erne, som tager HRT, vil der være 11 tilfælde blandt 1.000 brugere over 5 år (dvs. yderligere 3 tilfælde).

Andre forhold

- HRT forebygger ikke hukommelsestab. Der er tegn på en højere risiko for hukommelsestab hos kvinder, der starter med at bruge HRT, efter de er fyldt 65 år. Spørg lægen til råds.

Børn og unge

FYLREVVY må ikke tages af børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med FYLREVVY

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også håndkøbslægemidler, naturlægemidler og andre kosttilskud.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af nogle HRT. FYLREVVY har lav risiko for at påvirke eller blive påvirket af andre lægemidler.

HRT kan påvirke den måde, som nogle andre lægemidler virker på:

- Lægemidler mod hepatitis C-virus (HCV) (såsom de kombinerede behandlinger ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin; glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) kan medføre forhøjede niveauer i blodprøveresultaterne vedrørende leverfunktionen (forhøjet niveau af leverenzymer ALAT) hos kvinder, der tager kombinerede hormonelle præventionsmidler, der indeholder ethinylestradiol. FYLREVVY indeholder estetrol i stedet for ethinylestradiol. Det vides ikke, om forhøjet niveau af leverenzymer ALAT kan forekomme, når FYLREVVY anvendes sammen med denne kombinerede HCV-behandling.

Laboratorieprøver

Hvis du skal have taget en blodprøve, skal du fortælle lægen eller laboratoriepersonalet, at du tager FYLREVVY, da lægemidlet kan påvirke resultaterne af nogle prøver.

Brug af FYLREVV sammen med mad og drikke

FYLREVV kan tages med eller uden mad, om nødvendigt med lidt vand.

Graviditet og amning

FYLREVV er kun til brug hos kvinder, der har været i overgangsalderen. Hvis du bliver gravid, skal du stoppe med at tage FYLREVV og kontakte lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

FYLREVV påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

FYLREVV indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage FYLREVV

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil ordinere den laveste dosis til behandling af dit symptom i kortest mulig tid.

Hos kvinder uden livmoder skal FYLREVV 18,9 mg anvendes.

Tal med lægen, hvis du mener, at denne dosis er for høj eller ikke er tilstrækkelig høj.

Tag én tablet hver dag på omtrent det samme tidspunkt, om nødvendigt med lidt vand.

Kontinuerlig (uafbrudt) administration anbefales.

Kvinder med en intakt livmoder kan opleve uregelmæssig blødning eller pletblødning fra skeden (let blødning, der højst kræver brug af én tampon), mens de tager FYLREVV, hovedsageligt i løbet af de første 3 måneder af behandlingen. I tilfælde af vedvarende eller kraftig blødning, skal du kontakte lægen.

Hvis du stadig har en livmoder, skal FYLREVV tages kontinuerligt i kombination med progestagen, som foreskrevet af lægen.

Hvis du har taget for meget FYLREVV

Der er ingen rapporter om alvorlige skadelige virkninger ved at have taget for mange FYLREVV tabletter.

Hvis du tager flere FYLREVV tabletter på én gang, kan du få kvalme, ondt i den nederste del af maven, smerter i brystvorterne, opkastning eller blødning fra skeden.

Hvis du har taget for mange FYLREVV tabletter, eller hvis du opdager, at et barn har taget en eller flere tabletter, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds.

Hvis du har glemt at tage FYLREVV

Hvis du har glemt at tage en tablet på det sædvanlige tidspunkt, skal du tage den hurtigst muligt. Hvis der er gået mere end 12 timer, skal du ikke tage den glemte tablet, men tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en ekstra tablet som erstatning for den glemte dosis.

Glemte tabletter kan øge risikoen for gennembrudsblødning og pletblødning hos kvinder med en livmoder.

Hvis du holder op med at tage FYLREVV

Du kan stoppe behandlingen med FYLREVV på et hvilket som helst tidspunkt. Du skal tale med lægen, før du stopper med at tage FYLREVV.

Hvis du skal opereres

Hvis du skal opereres, skal du fortælle kirurgen, at du tager FYLREVVY. Det kan være, at du er nødt til at stoppe med at tage FYLREVVY 4-6 uger før operationen for at nedsætte risikoen for en blodprop (se punkt 2, Blodpropper i en vene). Spørg lægen, hvornår du kan starte med at tage FYLREVVY igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende sygdomme er indberettet hyppigere hos kvinder, der bruger HRT, end hos kvinder, der ikke bruger HRT:

- brystkræft
- unormal vækst af eller kræft i livmoderslimhinden (endometriehyperplasi eller -cancer)
- kræft i æggestokkene
- blodpropper i venerne i benene eller lungerne (venøs tromboemboli)
- hjertesygdom
- slagtilfælde
- muligvis hukommelsestab, hvis HRT startes efter 65-års alderen.

Der er ingen erfaring med HRT, der indeholder estetrol.

Se punkt 2 for yderligere oplysninger om disse bivirkninger.

Følgende bivirkninger er indberettet under brug af FYLREVVY:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- blødning fra skeden
- fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriefortykkelse).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- svampeinfektion i skeden (candidiasis)
- godartet knude i livmoderen (livmoderfibrom)
- svimmelhed
- smerter i den nedre del af maven
- smerter i maven
- oppustethed
- kvalme
- forstoppelse
- smerter i arme eller ben (smerter i ekstremiteterne) unormal vækst af livmoderslimhinden (abnormt proliferativt endometrium)
- smerter i brysterne
- ømme bryster
- smerter i brystvorterne
- sammentrækninger i livmoderen
- udflåd fra skeden
- kløe i skeden eller omkring kønsåbningen (vulvovaginal pruritus) udtalt træthed (asteni)
- vægtøgning.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- skadelige blodpropper i en vene, f.eks.
 - i et ben eller en fod (dyb venetrombose)
 - i en lunge (dvs. lungeemboli)
- kløende hududslæt (nældefeber)

- udtalt fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi)
- polypper (små vækster) i livmoderen
- livmoderslimhinden (endometriet) vokser ind i muskellaget i livmoderen (adenomyose)
- knude i brystet
- hævede bryster
- væskefyldt blære i æggestokkene (ovariecyste)
- hævelse i arme eller ben (perifer hævelse).

Følgende bivirkninger er indberettet med anden HRT:

- sygdom i galdeblæren
- forskellige hudlidelser:
 - misfarvning af huden, særligt i ansigtet og nakken kaldet ”graviditetspletter” (cloasma)
 - smertefulde røde knuder i huden (erythema nodosum)
 - udslæt med målskiveformede røde pletter eller sår (erythema multiforme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

FYLREVVY indeholder:

- Aktivt stof: Estetrol.

FYLREVVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

FYLREVVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: Lactosemonohydrat, natriumstivelsesglycolat (se punkt 2 ‘FYLREVVY indeholder lactose og natrium’), majsstivelse, povidon K30, magnesiumstearat (E572).

Tabletovertræk: Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talcum (E553b), hydrogeneret bomuldsfrøolie, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

FYLREVY 14,2 mg filmovertrukne tabletter

De filmovertrukne tabletter er orange, 6 mm i diameter, runde, bikonvekse, med en dråbeformet prægning på den ene side.

FYLREVY 18,9 mg filmovertrukne tabletter

De filmovertrukne tabletter er gule, 6 mm i diameter, runde, bikonvekse, med en dråbeformet prægning på den ene side.

FYLREVY leveres i gennemsigtige PVC/aluminium-blisterkort med 28 filmovertrukne tabletter pakket i en æske med et opbevaringsetui.

Pakningsstørrelser: 28, 84 eller 168 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.