

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FYLREVVY 14,2 mg Filmtabletten
FYLREVVY 18,9 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FYLREVVY 14,2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 14,2 mg Estetrol (als Estetrol-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 42,9 mg Lactose-Monohydrat.

FYLREVVY 18,9 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 18,9 mg Estetrol (als Estetrol-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 37,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

FYLREVVY 14,2 mg Filmtabletten

Orange Filmtablette, 6 mm Durchmesser, rund, bikonvex mit einer tropfenförmigen Prägung auf einer Seite.

FYLREVVY 18,9 mg Filmtabletten

Gelbe Filmtablette, 6 mm Durchmesser, rund, bikonvex mit einer tropfenförmigen Prägung auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei hysterektomierten postmenopausalen Frauen.

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei nicht hysterektomierten postmenopausalen Frauen, deren letzte Menstruation mindestens 12 Monate zurückliegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

FYLREVVY ist ein Estrogen-Monopräparat.

Dosierung

Eine Tablette wird einmal täglich ungefähr um die gleiche Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten und, falls erforderlich, mit etwas Flüssigkeit, oral eingenommen.

Eine kontinuierliche Anwendung wird empfohlen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzestmögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Frauen mit intaktem Uterus

Die Behandlung wird mit 14,2 mg FYLREVVY begonnen. Bei unzureichendem Ansprechen in Form einer Linderung der Symptome kann die Dosis auf 18,9 mg FYLREVVY erhöht werden.

Zusätzlich sollte ein Gestagen, das als Zusatz zur Estrogenbehandlung zugelassen ist, kontinuierlich angewendet werden.

Frauen ohne Uterus

Die Dosis beträgt 18,9 mg FYLREVVY.

Sofern nicht bereits die Diagnose einer Endometriose vorliegt, wird die Anwendung eines zusätzlichen Gestagens bei Frauen ohne Uterus nicht empfohlen.

Beginn oder Wechsel der Behandlung

Bei Frauen, die bisher keine HRT erhalten haben, oder bei Frauen, die von einem Estrogen-Monoprodukt oder von einem kontinuierlich kombinierten HRT-Produkt wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die von einem zyklischen oder kontinuierlich sequenziellen HRT-Regime umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus des vorherigen Regimes begonnen werden.

Vergessene Tabletteneinnahme

Falls die Einnahme einer Tablette vergessen wird, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, sollte die Behandlung mit der nächsten Tablette fortgesetzt werden, ohne die vergessene Tablette einzunehmen.

Ausgelassene Tabletten können bei Frauen mit intaktem Uterus die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen erhöhen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Estetrol ist bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Estetrol wird bei Frauen mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Eine HRT mit Estetrol zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen findet bei Kindern und Jugendlichen keine Anwendung.

Ältere Patientinnen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Estetrol bei Frauen, die mit der Behandlung in einem Alter von über 65 Jahren beginnen, wurde nicht untersucht.

Für diese Patientengruppe kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Bestehender oder früherer estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie bei nicht hysterektomierten Frauen, die seit mindestens 12 Monaten nach der letzten Menstruation kontinuierlich mit 18,9 mg Estetrol in Kombination mit 100 mg Progesteron (P4) behandelt wurden, betrug der Prozentsatz der vaginalen Blutungen 66,8 % und der Prozentsatz der gestörten Endometriumproliferation 5,4 % (siehe auch Abschnitt 4.8). Höhere P4-Dosen oder ein anderes zur Ergänzung der Estrogenbehandlung zugelassenes Gestagen können verwendet werden, jedoch liegen keine Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination mit Estetrol vor.

Eine Behandlung mit Estetrol sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko für mögliche Nebenwirkungen bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen ihrer Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der

gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Situationen oder Erkrankungen im Laufe der Behandlung mit Estetrol erneut auftreten bzw. sich verschlechtern können, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Die Berichte über den Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwanken zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach dem Ende der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche Gabe eines Gestagens in einer kontinuierlich kombinierten Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, in den Fällen ein Gestagen zusätzlich zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben, in denen auf Grund einer

Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen bei Frauen, die eine HRT mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder mit Estrogen-Monopräparaten erhalten, auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko hin, das von der Dauer der HRT abhängig ist.

Estrogen-Monotherapie

Die Women's Health Initiative (WHI-)Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Gewebsdichte in der Brust, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko bei Frauen unter Estrogen-Mono- oder kombinierter Estrogen-Gestagen-HRT hin, das sich innerhalb von fünf Anwendungsjahren zeigt und nach Behandlungsende mit der Zeit abnimmt.

Einige andere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass die Anwendung einer kombinierten HRT mit einem vergleichbaren oder geringfügig verringerten Risiko verbunden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Estrogen-Monotherapie

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen- oder Gestagen-Therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das corticoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, α 1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT)

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln wie KHK beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie Estradiol, zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Estetrol

Estetrol wird überwiegend durch das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 glucuronidiert. Zwischen Estetrol und dem starken UGT-Inhibitor Valproinsäure wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung beobachtet.

Cytochrom-P450-(CYP450-)Enzyme spielen im Metabolismus von Estetrol keine wesentliche Rolle. Eine Wechselwirkung zwischen Estetrol und Substanzen, die für die Inhibition oder Induktion von CYP450-Enzymen bekannt sind, ist daher unwahrscheinlich.

Einfluss von Estetrol auf andere Arzneimittel

Basierend auf *in-vitro*-Inhibitionsstudien ist eine Wechselwirkung von Estetrol mit dem Stoffwechsel anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK einnahmen.

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

FYLREVVY ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Studien können schädliche Wirkungen aufgrund der hormonellen Wirkung des Wirkstoffs nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse der meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, liefern keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen.

Stillzeit

FYLREVVY ist in der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

FYLREVVY ist bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

FYLREVVY hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus, bei denen die letzte Menstruation mindestens 12 Monate zurücklag und die Estetrol zusammen mit einem Gestagen erhielten, waren Endometriumhyperplasie (> 4 mm, 71,3 %), vaginale Blutung (66,8 %) und eine gestörte Endometriumproliferation (5,4 %). Die anderen häufigsten Nebenwirkungen, die bei Frauen mit oder ohne Uterus berichtet wurden, waren schmerzempfindliche Brust (8,7 %) und Brustschmerz (5,6 %). Abgesehen von Nebenwirkungen, die den Uterus betrafen, gab es keinen Unterschied im Sicherheitsprofil bei Frauen mit oder ohne Uterus.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Estetrol wurde in einer klinischen Phase-2- und zwei klinischen Phase-3-Studien beurteilt (Studie 1 und Studie 2), die 2 606 postmenopausale Frauen einschlossen (1 290 Frauen wurden mit 14,2 mg oder 18,9 mg Estetrol allein behandelt, 463 Frauen wurden mit Placebo behandelt und 853 Frauen, bei denen die letzte Menstruation mindestens 12 Monate zurücklag, wurden kontinuierlich mit 18,9 mg Estetrol in Kombination mit 100 mg P4 behandelt).

Die in den klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt und nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginale Candidose	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Uterusleiomyom	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl	
Gefäßerkrankungen			Venöse Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Schmerzen Unterbauch ^a , Abdominalschmerz, Bauch aufgetrieben, Übelkeit, Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerz in einer Extremität	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginale Blutung ^b , Verdickung des Endometriums	Gestörte Endometriumproliferation, Brustschmerz, Brustschmerzempfindlich, Brustwarzenschmerz, Uterusspasmen, Vaginaler Ausfluss, Vulvovaginaler Pruritus	Endometriumhyperplasie, Endometrialer Polyp ^c , Adenomyose, Raumforderung in der Brust ^d , Schwellung der Brust ^e , Ovarialzyste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Periphere Schwellung
Untersuchungen		Gewicht erhöht	

^a einschließlich Beckenschmerz

^b einschließlich Uterusblutung und Zwischenblutung

^c einschließlich Zervixpolyp und Uteruspolyp

^d einschließlich Phylloidtumor, Mamma-Zyste, Scan der Brust anomal

^e einschließlich Brustvergrößerung, Brustschwellung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Brustkrebs-Risiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist von der Anwendungsdauer abhängig (siehe Abschnitt 4.4).
- Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien sind nachfolgend dargestellt.

Größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50 – 54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Mono-Therapie			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50 – 59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Mono-Therapie			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie			
50	26,6	1,8	20,8

* bezogen auf Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Mono-Therapie (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie (CEE + MPA)‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.
 ‡ Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.
 CEE - Konjugiertes equines Estrogen (Conjugated equine estrogen)
 MPA - Medroxyprogesteronacetat

Endometriumkarzinom-Risiko

– Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1 000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer einer Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1 000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 [0,8 - 1,2]).

Ovarialkarzinom-Risiko

Die Anwendung einer Estrogen-Mono-HRT oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinom-Risiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95 % KI 1,31 - 1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2 000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2 000 Frauen diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen, oder einer Lungenembolie ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Ein solches Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50 - 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 - 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Risiko für koronare Herzkrankheit

- Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für einen ischämischen Schlaganfall

- Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.
- Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Symptomen einer Überdosierung von estrogenhaltigen Produkten können Übelkeit, Erbrechen, schmerzempfindliche Brust, Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Benommenheit/Ermüdung gehören, und es kann zu einer Abbruchblutung kommen. Basierend auf Studien mit einer Einzeldosis von 94,4 mg und Mehrfachdosen von 37,8 mg Estetrol können auch Symptome wie Druckschmerzhaftigkeit der Mamillen und Beckenschmerz auftreten. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein, ATC-Code: G03CA10

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff, synthetisches Estetrol, ist chemisch und biologisch identisch mit dem endogenen Estetrol, das während der Schwangerschaft von der Leber des menschlichen Fötus produziert wird.

Estetrol substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden, einschließlich vasomotorischer Symptome (VMS).

Informationen zu klinischen Studien

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von 14,2 mg und 18,9 mg Estetrol wurden in zwei multizentrischen klinischen Phase-3-Studien (Studie 1 und Studie 2) untersucht. Beide Studien bestanden aus zwei Teilen: Teil 1 (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert) konzentrierte sich hauptsächlich auf die Wirksamkeit und Teil 2 (offen, einarmig) auf die Sicherheit.

Linderung von Estrogenmangelsymptomen

Die Wirksamkeit von Estetrol zur Linderung von VMS wurde in Teil 1 der Studien 1 und 2 bei postmenopausalen Frauen mit mittelschweren bis schweren VMS bewertet. Insgesamt wurden 628 hysterektomierte Frauen (von denen 419 mit 14,2 mg oder 18,9 mg Estetrol und 209 mit Placebo behandelt wurden) und 591 nicht hysterektomierte Frauen (von denen 392 mit 14,2 mg oder 18,9 mg Estetrol und 199 mit Placebo behandelt wurden) randomisiert.

Die vier koprimären Wirksamkeitsendpunkte für beide Studien waren die Veränderung der wöchentlichen Häufigkeit und der mittlere Schweregrad von mittelschweren bis schweren VMS nach 4 Wochen und 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert.

Die Linderung der postmenopausalen Symptome wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht und hielt während der gesamten Behandlungsdauer an.

In beiden zulassungsrelevanten klinischen Studien, an denen sowohl Frauen ohne Hysterektomie, deren letzte Menstruation mindestens 12 Monate zurücklag, als auch Frauen mit Hysterektomie teilnahmen, zeigte die einmal tägliche orale Gabe von 14,2 mg bzw. 18,9 mg Estetrol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verringerung der wöchentlichen Häufigkeit mittelschwerer bis schwerer VMS nach 4 und 12 Wochen. Die statistisch signifikante Verringerung blieb nach 12 Wochen Behandlung bestehen.

Einmal täglich oral verabreichte Dosen von 18,9 mg Estetrol zeigten im Vergleich zu Placebo nach 4 und 12 Wochen eine statistisch signifikante Verringerung der Schwere mittelschwerer bis schwerer VMS. Eine statistisch signifikante Verringerung der Schwere der VMS wurde auch mit 14,2 mg Estetrol zu beiden Zeitpunkten in Studie 1 beobachtet, jedoch nicht in Studie 2.

Die Ergebnisse (Post-hoc-Analysen) der Veränderung der wöchentlichen Häufigkeit und des mittleren Schweregrads von mittelschweren bis schweren VMS aus Studie 1 Teil 1 und Studie 2 Teil 1 sind in Tabelle 2 für Estetrol 14,2 mg und in Tabelle 3 für Estetrol 18,9 mg dargestellt.

Tabelle 1: Wirkung von Estetrol 14,2 mg auf die wöchentliche Häufigkeit und den mittleren Schweregrad mittelschwerer bis schwerer VMS in Woche 4 und Woche 12 – Frauen ohne Hysterektomie, bei denen seit der letzten Menstruation mindestens 12 Monate vergangen sind, und Frauen mit Hysterektomie (Studie 1, Teil 1 und Studie 2, Teil 1)

Parameter	Studie 1, Teil 1		Studie 2, Teil 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
Häufigkeit von VMS				
Ausgangswert				
Mittelwert (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4				
LS-Mittelwert (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95 % KI	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,0181	-	0,0249	-
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12				

Parameter	Studie 1, Teil 1		Studie 2, Teil 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
LS-Mittelwert (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95 % KI	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,0002	-	0,0020	-
Schweregrad der VMS				
Ausgangswert				
Mittelwert (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4				
LS-Mittelwert (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95 % KI	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,0096	-	0,5901	-
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12				
LS-Mittelwert (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95 % KI	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p-Wert im Vergleich zu Placebo	< 0,0001	-	0,8533	-

KI: Konfidenzintervall; LS-Mittelwert: kleinste quadratische mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, geschätzt anhand eines MMRM-Modells; MMRM: Mixed-Effects-Modell für wiederholte Messungen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 2: Wirkung von 18,9 mg Estetrol auf die wöchentliche Häufigkeit und den mittleren Schweregrad von mittelschweren bis schweren VMS in Woche 4 und Woche 12 – Nicht hysterektomierte Frauen mit mindestens 12 Monaten seit der letzten Menstruation und hysterektomierte Frauen (Studie 1, Teil 1 und Studie 2, Teil 1)

Parameter	Studie 1, Teil 1		Studie 2, Teil 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N = 197	N = 200	N = 186	N = 185
Häufigkeit von VMS				
Ausgangswert				
Mittelwert (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4				
LS-Mittelwert (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95 % KI	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,0002	-	0,0138	-
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12				
LS-Mittelwert (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95 % KI	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-

Parameter	Studie 1, Teil 1		Studie 2, Teil 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N = 197	N = 200	N = 186	N = 185
p-Wert im Vergleich zu Placebo	< 0,0001	-	0,0002	-
Schweregrad der VMS				
Ausgangswert				
Mittelwert (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4				
LS-Mittelwert (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95 % KI	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,0022	-	0,0075	-
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12				
LS-Mittelwert (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95 % KI	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
p-Wert im Vergleich zu Placebo	< 0,0001	-	< 0,0001	-

KI: Konfidenzintervall; LS-Mittelwert: kleinste quadratische mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, geschätzt anhand eines MMRM-Modells; MMRM: Mixed-Effects-Modell für wiederholte Messungen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Endometriale Sicherheit

Die endometriale Sicherheit von Estetrol 18,9 mg in kontinuierlicher Kombination mit P4 100 mg wurde in einer einjährigen offenen Studie (Studie 1, Teil 2) bei 346 postmenopausalen Frauen ohne Hysterektomie untersucht, von denen nach einem Jahr 325 auswertbare Endometriumbiopsien zur Verfügung standen. In der Untergruppe der Frauen, bei denen seit der letzten Menstruation mindestens 12 Monate vergangen waren, wurde die endometriale Sicherheit bei 316 Frauen bewertet, von denen nach einem Jahr 298 auswertbare Endometriumbiopsien zur Verfügung standen.

Während der klinischen Studie ergaben die Auswertungen der Endometriumbiopsien, die nach 12 Monaten oder bei vorzeitigem Studienabbruch entnommen wurden, 1 Fall von Endometriumhyperplasie ohne Atypien, keinen Fall von Endometriumhyperplasie mit Atypien und keinen Fall von Endometriumkarzinom (N = 1/325, 0,3 %; 2-seitiges 95 %-KI: 0,0 – 1,7 %). In der Post-hoc-Analyse der Subpopulation der nicht hysterektomierten Frauen, bei denen seit der letzten Menstruation mindestens 12 Monate vergangen waren (n = 298), betrug die Punktschätzung 0,3 % (2-seitiges 95 %-KI: 0,0 – 1,9 %).

Blutungsmuster

In Teil 2 der Studie 1 erhielten 853 Frauen ohne Hysterektomie, bei denen seit der letzten Menstruation mindestens 12 Monate vergangen waren, über einen Zeitraum von bis zu 53 Wochen kontinuierlich 18,9 mg Estetrol mit 100 mg P4. Bei 37,8 % der Frauen traten während der Monate 10 bis 12 der Behandlung keine Blutungen oder Schmierblutungen auf. Bei 77,2 % der Frauen traten während der ersten drei Monate der Behandlung Blutungen und/oder Schmierblutungen auf, bei 62,2 % während der Monate 10 bis 12 der Behandlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Estetrol wird nach der Einnahme rasch resorbiert. Nach Einnahme von Estetrol in Dosierungen von 14,2 mg bzw. 18,9 mg in Tablettenform werden 0,47 – 0,63 Stunden nach einmaliger Einnahme durchschnittliche Spitzenkonzentrationen im Plasma von 17,9 ng/ml bzw. 17,3 – 20,75 ng/ml erreicht.

Das Ausmaß der Exposition gegenüber Estetrol ist ähnlich, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die maximale beobachtete Plasmakonzentration (C_{max}) von Estetrol ist nach der Nahrungsaufnahme um etwa 50 % reduziert. Die Spitzenkonzentration von Estetrol wird im Nüchternzustand früher erreicht als postprandial (die mediane Zeit der maximalen beobachteten Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt 0,5 Stunden im Nüchternzustand im Vergleich zu 1 Stunde postprandial).

Basierend auf den Ergebnissen der Massenbilanzstudie wurde die Bioverfügbarkeit von Estetrol auf mindestens 69 % geschätzt.

Nach mehrfacher Gabe von 14,2 mg Estetrol einmal täglich über 14 Tage beträgt die mediane $T_{max,ss}$ etwa 0,5 Stunden. Der Steady-State wird nach 6 bis 8 Tagen erreicht. Im Steady-State betragen die C_{max} , die durchschnittliche Konzentration und die minimale Konzentration (Talspiegel) 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml bzw. 1,42 ng/ml.

Nach mehrfacher Gabe von 18,9 mg Estetrol einmal täglich über 8 Tage beträgt die mediane $T_{max,ss}$ etwa 0,5 Stunden. Der Steady-State wird nach 6 bis 8 Tagen erreicht. Im Steady-State betragen die C_{max} , die durchschnittliche Konzentration und die minimale Konzentration (Talspiegel) 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml bzw. 1,59 ng/ml.

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Estetrol ist durch eine schnelle Verteilungsphase gekennzeichnet; es wird innerhalb der ersten 18 Stunden nach oraler Einnahme verteilt und wahrscheinlich durch den enterohepatischen Kreislauf resorbiert. Das nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 14,2 mg bestimmte Verteilungsvolumen war hoch, was darauf hindeutet, dass Estetrol weitläufig im Gewebe verteilt wird.

Estetrol bindet nicht an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG). Estetrol zeigte eine mäßige Bindung an menschliche Plasmaproteine (45,5 bis 50,4 %). Estetrol verteilt sich gleichmäßig zwischen roten Blutkörperchen und Plasma.

In-vitro-Studien zeigten, dass Estetrol ein Substrat der Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP) ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp und BCRP beeinflussen, ist es jedoch unwahrscheinlich, dass es zu einer klinisch relevanten Wechselwirkung mit Estetrol kommt.

Biotransformation

Nach oraler Verabreichung unterliegt Estetrol einem umfangreichen Phase-2-Metabolismus, bei dem Glucuronid- und Sulfatkonjugate gebildet werden. Die beiden Hauptmetaboliten Estetrol-3-Glucuronid und Estetrol-16-Glucuronid haben eine vernachlässigbare estrogenische Aktivität. UGT2B7 ist die dominante UGT-Isoform, die an der Biotransformation von Estetrol zu einem direkten Glucuronid beteiligt ist. Estetrol wird hauptsächlich durch die spezifische Estrogen-Sulfotransferase (SULT1E1) sulfatiert.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Estetrol betrug sowohl nach einmaliger Verabreichung als auch unter Steady-State-Bedingungen etwa 24 Stunden.

Nach einmaliger Verabreichung einer oralen Lösung 15 mg ^{14}C -Estetrol wurden etwa 69 % der gesamten wiedergefundenen Radioaktivität im Urin und 21,9 % im Fäzes nachgewiesen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Estetrol-Plasmaspiegel zeigen keine relevante Abweichung von der Dosisproportionalität über einen Dosisbereich von 4,7 mg bis 94,4 mg (einmalige Gabe).

Steady-State-Bedingungen

Der Steady-State wird nach 6 bis 8 Tagen erreicht. Nach einmal täglicher wiederholter Einnahme von 14,2 mg oder 18,9 mg Estetrol liegen die maximalen Plasmakonzentrationen von Estetrol bei etwa 16,69 ng/ml bzw. 19,60 ng/ml und werden 0,18 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen betragen 3,08 ng/ml bzw. 3,50 ng/ml. Die Akkumulation ist sehr begrenzt, wobei die tägliche Fläche unter der Kurve (AUC) im Steady-State um 60 % größer ist als nach einer Einzeldosis und kein Anstieg von C_{\max} beobachtet wurde.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit einer oralen Einzeldosis von 18,9 mg Estetrol bei weiblichen Probanden mit normaler Leberfunktion, leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass C_{\max} und die Fläche AUC_{inf} für Estetrol im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion bei leichter Leberfunktionsstörung um das ~ 1,7-Fache bzw. ~ 1,1-Fache, bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung um das ~ 1,9-Fache bzw. ~ 1-Fache und bei schwerer Leberfunktionsstörung um das ~ 5,4-Fache bzw. ~ 1,9-Fache erhöht waren (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Studie zur Beurteilung der Auswirkungen von Nierenerkrankungen auf die Pharmakokinetik von Estetrol wurde mit einer oralen Einzeldosis von 18,9 mg Estetrol durchgeführt, die weiblichen Probanden mit normaler Nierenfunktion, leicht eingeschränkter Nierenfunktion (absolute glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 90 bis ≥ 60 ml/min), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 bis ≥ 30 ml/min) und stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) verabreicht wurde.

C_{\max} und AUC_{inf} für Estetrol waren im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion ~ 1,1-fach bzw. ~ 1,7-fach, bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ~ 1,8-fach bzw. ~ 2,3-fach und bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ~ 1,5-fach bzw. ~ 2,3-fach erhöht.

Die renale Clearance (CL_r) war in der Gruppe mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion um 20 %, in der Gruppe mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion um 40 % und in der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion um 71 % im Vergleich zur Gruppe mit normaler Nierenfunktion verringert.

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass der Anstieg der Estetrol-Plasmaexposition bei Probanden mit mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion von klinischer Relevanz sein könnte (siehe Abschnitt 4.2).

Andere besondere Patientengruppen

Ethnische Gruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Estetrol zwischen japanischen und kaukasischen Frauen nach Verabreichung einer Einzeldosis von 14,2 mg Estetrol beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität von Estetrol bei wiederholter Gabe zeigten die zu erwartenden estrogenen Effekte.

Insbesondere Reproduktionstoxizitätsstudien haben embryotoxische und fetotoxische Wirkungen bei Tieren gezeigt, die als speziesabhängig angesehen werden.

Estetrol gilt nicht als genotoxisch. Es ist jedoch bekannt, dass Sexualsteroidoide aufgrund ihrer hormonellen Wirkung das Wachstum von bestimmten hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern können.

Studien zur Umweltverträglichkeit haben gezeigt, dass Estetrol ein Risiko für die aquatische Umwelt und das Grundwasser darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Maisstärke
Povidon K30
Magnesiumstearat (E 572)

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Talkum (E 553b)
Baumwollsamensöl, hydriert
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium-Blistertpackung mit 28 Filmtabletten in einem Karton mit Etui-Aufbewahrungsbeutel

Packungsgrößen

28, 84 oder 168 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

FYLREVY 14,2 mg Filmtabletten

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

FYLREVY 18,9 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FYLREVV 14,2 mg Filmtabletten
Estetrol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 14,2 mg Estetrol (als Estetrol-Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose-Monohydrat. **Siehe Packungsbeilage für weitere Information.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
168 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis **EXP**

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FYLREVVY 14,2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FYLREVV 14,2 mg Filmtabletten
Estetrol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gedeon Richter Plc.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM AUFBEWAHRUNGSETUI

AUFBEWAHRUNGSETUI

Fylrevy

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FYLREVVY 18,9 mg Filmtabletten
Estetrol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 18,9 mg Estetrol (als Estetrol-Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose-Monohydrat. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
168 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis **EXP**

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FYLREVVY 18,9 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FYLREVY 18,9 mg Filmtabletten
Estetrol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gedeon Richter Plc.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM AUFBEWAHRUNGSETUI

AUFBEWAHRUNGSETUI

Fylrevy

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

FYLREVVY 14,2 mg Filmtabletten FYLREVVY 18,9 mg Filmtabletten Estetrol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist FYLREVVY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von FYLREVVY beachten?
3. Wie ist FYLREVVY einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FYLREVVY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist FYLREVVY und wofür wird es angewendet?

FYLREVVY ist ein Arzneimittel zur Hormonersatzbehandlung (englisch: Hormone Replacement Therapy, HRT). Es enthält das natürliche Geschlechtshormon Estrogen. FYLREVVY wird angewendet bei:

- Frauen nach den Wechseljahren, deren Gebärmutter (Uterus) entfernt wurde (die eine Hysterektomie hatten), und
- Frauen nach den Wechseljahren mit intakter Gebärmutter (die keine Hysterektomie hatten) und deren letzte Monatsblutung (Menopause) mindestens 12 Monate zurückliegt.

Linderung von Beschwerden nach den Wechseljahren

Während der Wechseljahre nimmt die Bildung des körpereigenen Estrogens der Frau ab. Dies kann Beschwerden verursachen, die sich als Hitzeschübe im Gesicht, Hals und Brustbereich (sogenannte Hitzewallungen) äußern. FYLREVVY lindert diese nach der Menopause auftretenden Beschwerden. FYLREVVY wird Ihnen nur verschrieben, wenn Ihre Beschwerden Sie erheblich in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von FYLREVVY beachten?

Krankengeschichte und regelmäßige Kontrolluntersuchungen

Eine HRT ist mit Risiken verbunden, welche vor der Entscheidung, die Behandlung zu beginnen bzw. fortzusetzen, beachtet werden müssen.

Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen mit vorzeitiger Menopause (infolge eines Versagens der Funktion der Eierstöcke oder deren chirurgischer Entfernung) liegen nur begrenzt vor. Wenn bei Ihnen eine vorzeitige Menopause vorliegt, können sich die Risiken der HRT von denen anderer Frauen unterscheiden. Bitte fragen Sie hierzu Ihren Arzt.

Bevor Sie eine HRT beginnen (oder wieder aufnehmen), wird Ihr Arzt Ihre eigene Krankengeschichte und die Ihrer Familie erfassen. Ihr Arzt wird über die Notwendigkeit einer körperlichen Untersuchung entscheiden. Diese kann, falls erforderlich, die Untersuchung der Brüste und/oder eine Unterleibsuntersuchung umfassen.

Nachdem Sie mit der Einnahme von FYLREVVY begonnen haben, sollten Sie Ihren Arzt regelmäßig (mindestens einmal pro Jahr) zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen. Besprechen Sie bitte anlässlich dieser Untersuchungen mit Ihrem Arzt den Nutzen und die Risiken, die mit einer Fortführung der HRT verbunden sind.

Gehen Sie bitte regelmäßig, wie von Ihrem Arzt empfohlen, zur Vorsorgeuntersuchung Ihrer Brüste.

FYLREVVY darf nicht eingenommen werden,

wenn einer der nachfolgend genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob dies der Fall ist, **sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt**, bevor Sie FYLREVVY einnehmen.

Sie dürfen FYLREVVY nicht einnehmen, wenn

- Sie **allergisch** gegen **Estetrol** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- Sie an **Brustkrebs** erkrankt sind oder früher einmal erkrankt waren bzw. ein entsprechender Verdacht besteht;
- Sie an einer Form von **Krebs** leiden, **dessen Wachstum von Estrogenen abhängig ist**, z. B. Krebs der Gebärmutter schleimhaut (Endometrium), bzw. ein entsprechender Verdacht besteht;
- **vaginale Blutungen unklarer Ursache** auftreten;
- eine unbehandelte **übermäßige Verdickung der Gebärmutter schleimhaut** (Endometriumhyperplasie) vorliegt;
- sich bei Ihnen ein **Blutgerinnsel in einer Vene** (Thrombose) gebildet hat bzw. früher einmal gebildet hatte, z. B. in den Beinen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie);
- Sie unter einer **Blutgerinnungsstörung** leiden (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel);
- Sie eine Krankheit haben bzw. früher einmal hatten, die durch Blutgerinnsel in den Arterien verursacht wird, z. B. **Herzinfarkt, Schlaganfall oder anfallsartig auftretende Brustschmerzen mit Brustenge** (Angina pectoris);
- Sie eine **Lebererkrankung** haben oder früher einmal hatten und sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- Sie unter einer seltenen, erblich bedingten Blutkrankheit leiden, der sogenannten Porphyrie

Wenn eine der oben genannten Krankheiten während der Anwendung von FYLREVVY erstmalig auftritt, beenden Sie sofort die Behandlung und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie FYLREVVY anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wenn Sie jemals von einem der nachfolgend aufgeführten gesundheitlichen Probleme betroffen waren, da diese während der Behandlung mit FYLREVVY wieder auftreten oder sich verschlimmern können. In diesem Fall sollten Sie Ihren Arzt häufiger zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen aufsuchen:

- gutartige Geschwülste in der Gebärmutter (Myome)
- Wachstum von Gebärmutter schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) oder früher aufgetretenes übermäßiges Wachstum der Gebärmutter schleimhaut (Endometriumhyperplasie)
- erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln (siehe Abschnitt „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“)

- erhöhtes Risiko für estrogenabhängigen Krebs (z. B. wenn Ihre Mutter, Schwester oder Großmutter Brustkrebs hatten)
- Bluthochdruck
- Lebererkrankungen, z. B. gutartige Lebertumoren
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Gallensteine
- Migräne oder schwere Kopfschmerzen
- Erkrankung des Immunsystems, die viele Organfunktionen des Körpers beeinträchtigt (systemischer Lupus erythematoses (SLE))
- Epilepsie
- Asthma
- Erkrankung, die das Trommelfell und das Gehör beeinträchtigt (Otosklerose)
- sehr hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Flüssigkeitseinlagerung infolge von Herz- oder Nierenerkrankungen
- angeborenes und erworbenes Angioödem

Sie müssen die Einnahme von FYLREVVY sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen,

wenn während der Einnahme der HRT eine der folgenden Krankheiten bzw. Situationen auftritt:

- Krankheiten, die im Abschnitt „FYLREVVY darf nicht eingenommen werden“ erwähnt sind
- Gelbverfärbung Ihrer Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht). Dies kann auf eine Lebererkrankung hinweisen.
- Schwellungen des Gesichts, der Zunge und/oder des Rachens und/oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Nesselsucht, verbunden mit Atemproblemen, die auf ein Angioödem hinweisen
- deutliche Erhöhung Ihres Blutdrucks (Beschwerden können Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel sein)
- migräneartige Kopfschmerzen, die erstmalig auftreten
- wenn Sie schwanger werden
- wenn Sie Anzeichen für Blutgerinnsel bemerken, z. B.
 - schmerzhafte Schwellung und Rötung der Beine
 - plötzliche Brustschmerzen
 - Atemnot

Weitere Informationen hierzu finden Sie im Abschnitt „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“.

Hinweis: FYLREVVY ist kein Mittel zur Empfängnisverhütung. Wenn seit Ihrer letzten Monatsblutung weniger als 12 Monate vergangen sind oder wenn Sie unter 50 Jahre alt sind, kann die zusätzliche Anwendung von Methoden zur Schwangerschaftsverhütung erforderlich sein. Fragen Sie hierzu Ihren Arzt um Rat.

HRT und Krebs

Übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom)

Während einer Estrogen-Monotherapie erhöht sich das Risiko für eine übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) und für Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom).

Die Einnahme eines Gestagens ergänzend zum Estrogen über mindestens 12 Tage pro 28-Tage-Zyklus schützt Sie vor diesem zusätzlichen Risiko. Daher wird Ihnen Ihr Arzt, wenn Sie Ihre Gebärmutter noch haben, zusätzlich ein Gestagen verschreiben. Wenn Ihre Gebärmutter entfernt wurde (Hysterektomie), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie dieses Produkt bedenkenlos ohne zusätzliche Einnahme eines Gestagens anwenden können.

Bei durchschnittlich 5 von 1 000 Frauen, die noch eine Gebärmutter haben und die keine HRT anwenden, wird im Alter zwischen 50 und 65 Jahren Krebs der Gebärmutterschleimhaut diagnostiziert.

Demgegenüber werden bei Frauen, die noch eine Gebärmutter haben und die eine HRT nur mit einem Estrogenpräparat durchführen, im Alter zwischen 50 und 65 Jahren, abhängig von der Dosis und der Behandlungsdauer, 10 bis 60 Fälle von Krebs der Gebärmutter Schleimhaut pro 1 000 Frauen diagnostiziert (d. h. zwischen 5 und 55 zusätzliche Fälle).

FYLREVVY enthält eine höhere Estrogen-Dosis als andere Estrogen-Monopräparate zur HRT. Das Risiko, während der Anwendung von FYLREVVY zusammen mit einem Gestagen Krebs der Gebärmutter Schleimhaut zu entwickeln, ist nicht bekannt.

Brustkrebs

Die vorhandenen Daten zeigen, dass die Anwendung einer HRT mit einer Kombination aus Estrogen und Gestagen oder die alleinige Anwendung von Estrogenen zur HRT das Risiko für Brustkrebs erhöhen. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HRT ab und zeigt sich innerhalb einer 3-jährigen Anwendung. Nach Absetzen der HRT nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, das Risiko kann jedoch 10 Jahre oder länger bestehen bleiben, wenn Sie die HRT länger als 5 Jahre angewendet haben.

Zum Vergleich

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum im Durchschnitt etwa 13 bis 17 Fälle von Brustkrebs pro 1 000 Frauen diagnostiziert.

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT nur mit Estrogen über einen Zeitraum von 5 Jahren beginnen, treten 16 bis 17 Fälle bei 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. 0 bis 3 zusätzliche Fälle).

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT mit Estrogen und Gestagen über einen Zeitraum von 5 Jahren beginnen, treten 21 Fälle bei 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. zusätzliche 4 bis 8 Fälle).

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 10-Jahres-Zeitraum im Durchschnitt etwa 27 Fälle von Brustkrebs pro 1 000 Frauen diagnostiziert.

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT nur mit Estrogen über einen Zeitraum von 10 Jahren beginnen, treten 34 Fälle bei 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. zusätzliche 7 Fälle).

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT mit Estrogen und Gestagen über einen Zeitraum von 10 Jahren beginnen, treten 48 Fälle bei 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. 21 zusätzliche Fälle).

Untersuchen Sie regelmäßig Ihre Brüste. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen Ihrer Brüste bemerken, wie z. B.

- Einziehungen (Dellenbildung) in der Haut
- Veränderungen der Brustwarzen
- Knoten, die Sie sehen oder fühlen können

Falls Sie die Möglichkeit haben, am Programm zur Früherkennung von Brustkrebs (Mammographie-Screening-Programm) teilzunehmen, sollten Sie dieses Angebot nutzen. Informieren Sie die Fachkraft, die die Mammographie durchführt, dass Sie ein Arzneimittel zur HRT einnehmen. Arzneimittel, die zur HRT eingenommen werden, können das Brustgewebe dichter machen und dadurch das Ergebnis der Mammographie beeinflussen. Wenn die Dichte des Brustgewebes erhöht ist, können möglicherweise nicht alle Veränderungen erkannt werden.

Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist selten - viel seltener als Brustkrebs. Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem leicht erhöhten Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, verbunden.

Das Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ändert sich mit dem Alter. Zum Beispiel werden bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Eierstockkrebs pro 2 000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa 3 Fälle pro 2 000 Anwenderinnen auf (d. h. etwa 1 zusätzlicher Fall).

Herz-/Kreislauf-Wirkungen einer HRT

Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)

Das Risiko, **Blutgerinnsel in den Venen (Thrombosen)** zu bilden, ist bei Frauen, die eine HRT anwenden, gegenüber Nichtanwenderinnen um etwa das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere während des ersten Einnahmejahres.

Blutgerinnsel können ernsthafte Folgen haben. Wenn ein Blutgerinnsel zu den Lungen wandert, kann dies Brustenge, Atemnot oder einen Ohnmachtsanfall verursachen oder sogar zum Tod führen.

Eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Blutgerinnsel bildet, besteht mit zunehmendem Alter und wenn eine der nachfolgend genannten Bedingungen auf Sie zutrifft. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn auf Sie eine der folgenden Situationen zutrifft:

- wenn Sie wegen einer größeren Operation, Verletzung oder Krankheit längere Zeit nicht laufen können (siehe auch Abschnitt 3. „Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist“)
- wenn Sie stark übergewichtig sind (BMI > 30 kg/m²)
- wenn Sie unter einer Gerinnungsstörung leiden, die eine medikamentöse Langzeitbehandlung zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erfordert
- wenn jemals bei einem nahen Verwandten von Ihnen ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist
- wenn Sie unter einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) leiden
- wenn Sie Krebs haben

Bezüglich der Anzeichen für Blutgerinnsel, siehe Abschnitt „Sie müssen die Einnahme von FYLREVVY sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen“.

Zum Vergleich

Betrachtet man Frauen in ihren 50ern, die keine HRT anwenden, ist über einen 5-Jahres-Zeitraum durchschnittlich bei 4 bis 7 von 1 000 Frauen ein Blutgerinnsel in der Vene zu erwarten.

Bei Frauen in ihren 50ern, die eine HRT mit Estrogen und Gestagen über 5 Jahre angewendet haben, treten 9 bis 12 Thrombosefälle pro 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. 5 zusätzliche Fälle).

Bei Frauen in ihren 50ern, deren Gebärmutter entfernt wurde und die eine HRT nur mit Estrogen über 5 Jahre anwenden, treten 5 bis 8 Thrombosefälle pro 1 000 Anwenderinnen auf (d. h. 1 zusätzlicher Fall).

Herzkrankheit (Herzinfarkt)

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass eine HRT einem Herzinfarkt vorbeugt.

Bei Frauen, die älter als 60 Jahre sind und die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen anwenden, besteht im Vergleich zu Frauen, die keine HRT anwenden, eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Herzkrankheit zu entwickeln.

Das Risiko, eine Herzkrankheit zu entwickeln, ist bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die nur Estrogene anwenden, nicht erhöht.

Schlaganfall

Das Schlaganfallrisiko ist bei Anwenderinnen einer HRT etwa 1,5-fach höher als bei Nichtanwenderinnen. Die Anzahl der infolge der Anwendung einer HRT zusätzlich auftretenden Schlaganfälle steigt mit zunehmendem Alter.

Zum Vergleich

Betrachtet man Frauen in ihren 50ern, die keine HRT anwenden, sind über einen 5-Jahres-Zeitraum 8 Schlaganfälle pro 1 000 Frauen zu erwarten. Bei Frauen in ihren 50ern, die eine HRT über 5 Jahre anwenden, beträgt die entsprechende Anzahl 11 Fälle pro 1 000 Anwenderinnen (d. h. 3 zusätzliche Fälle).

Sonstige Erkrankungen

- Eine HRT beugt keinen Gedächtnisstörungen vor. Es gibt einige Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Gedächtnisstörungen bei Frauen, die zu Beginn der Anwendung einer HRT älter als 65 Jahre waren. Fragen Sie hierzu Ihren Arzt um Rat.

Kinder und Jugendliche

FYLREVV darf nicht von Kindern und Jugendlichen eingenommen werden.

Einnahme von FYLREVV zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Präparate oder Naturheilmittel handelt.

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung einiger HRT-Präparate beeinträchtigen. FYLREVV hat ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Eine HRT kann die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinflussen:

- Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV)
Die Kombinationsbehandlungen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir können bei Frauen, die KHK anwenden, welche Ethinylestradiol enthalten, erhöhte Leberwerte in Bluttests (Anstieg des Leberenzym ALT) verursachen. FYLREVV enthält Estetrol anstelle von Ethinylestradiol. Es ist nicht bekannt, ob bei Anwendung von FYLREVV zusammen mit dieser Kombinationsbehandlung gegen HCV ein Anstieg des Leberenzym ALT auftreten kann.

Labortests

Wenn bei Ihnen eine Blutuntersuchung erforderlich ist, informieren Sie Ihren Arzt oder das Laborpersonal, dass Sie FYLREVV anwenden, da dieses Arzneimittel die Ergebnisse einiger Laboruntersuchungen beeinflussen kann.

Einnahme von FYLREVV zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

FYLREVV kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, gegebenenfalls mit etwas Wasser.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Einnahme von FYLREVV ist nur bei Frauen nach der Menopause vorgesehen. Wenn Sie schwanger werden, brechen Sie die Einnahme von FYLREVV ab und suchen Sie Ihren Arzt auf.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

FYLREVV hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

FYLREVV enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie FYLREVV erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist FYLREVV einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird versuchen, Ihnen die niedrigste Dosis, die zur Behandlung Ihrer Beschwerden erforderlich ist, für eine möglichst kurze Zeit zu verschreiben.

Frauen ohne Gebärmutter (Uterus) sollten FYLREVV 18,9 mg anwenden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von FYLREVV zu stark oder zu schwach ist.

Nehmen Sie täglich etwa zur gleichen Zeit eine Tablette ein, gegebenenfalls mit etwas Wasser. Eine kontinuierliche Einnahme wird empfohlen.

Bei Frauen mit intakter Gebärmutter kann es während der Einnahme von FYLREVV, vor allem in den ersten 3 Monaten der Behandlung, zu unregelmäßigen vaginalen Blutungen oder Schmierblutungen (minimaler Blutverlust, der höchstens einen Tampon erfordert) kommen. Bei anhaltenden oder starken vaginalen Blutungen sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie noch eine Gebärmutter haben, muss FYLREVV kontinuierlich in Kombination mit einem Gestagen, das Ihnen Ihr Arzt verschreibt, eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von FYLREVV eingenommen haben, als Sie sollten

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende schädliche Auswirkungen einer Überdosierung von FYLREVV vor.

Wenn Sie mehrere FYLREVV-Tabletten auf einmal einnehmen, können Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Brustwarzenschmerzen, Erbrechen oder vaginale Blutungen auftreten.

Wenn Sie zu viele FYLREVV-Tabletten eingenommen haben oder feststellen, dass ein Kind einige davon eingenommen hat, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von FYLREVV vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette zur gewohnten Zeit vergessen haben, sollten Sie diese so bald wie möglich einnehmen. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, lassen Sie die vergessene Tablette aus und nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie keine zusätzliche Tablette ein, um die vergessene Dosis nachzuholen.

Ausgelassene Tabletten können bei Frauen mit Gebärmutter die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen erhöhen.

Wenn Sie die Einnahme von FYLREVV abbrechen

Sie können die Einnahme von FYLREVV jederzeit beenden. Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie die Einnahme von FYLREVV beenden.

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist, informieren Sie den zuständigen Chirurgen, dass Sie FYLREVV einnehmen. Es kann möglich sein, dass Sie FYLREVV 4 bis 6 Wochen vor der geplanten Operation absetzen müssen, um das Thromboserisiko zu verringern (siehe Abschnitt 2. „Venöse Blutgerinnsel (Thrombosen)“). Fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die Einnahme von FYLREVV fortsetzen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Krankheiten wurden bei Frauen, die eine HRT anwenden, im Vergleich zu Nichtanwenderinnen häufiger berichtet:

- Brustkrebs
- übermäßiges Wachstum oder Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie oder Krebs)
- Eierstockkrebs
- Blutgerinnsel in den Venen der Beine oder der Lunge (venöse Thromboembolie)
- Herzkrankheit
- Schlaganfall
- Gedächtnisstörungen (wahrscheinliche Demenz), wenn die HRT im Alter von über 65 Jahren begonnen wurde

Es liegen keine Erfahrungen mit Estetrol-haltiger HRT vor.

Weitere Informationen über diese Nebenwirkungen finden Sie in Abschnitt 2.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von FYLREVY berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- vaginale Blutungen
- Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumverdickung)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Scheidenpilzinfektion (Candidiasis)
- gutartige Wucherungen der Gebärmutter (Uterusleiomyome)
- Schwindel
- Schmerzen im Unterbauch (Abdomen)
- Bauchschmerzen (abdominale Schmerzen)
- Blähungen
- Übelkeit
- Verstopfung
- Schmerzen in Armen oder Beinen (Schmerzen in den Extremitäten)
- übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Störung der Endometriumproliferation)
- Brustschmerzen
- schmerzempfindliche Brust
- Schmerzen in den Brustwarzen
- Kontraktionen der Gebärmutter
- vaginaler Ausfluss
- Juckreiz an der Vulva oder in der Scheide (vulvovaginaler Pruritus)
- extreme Müdigkeit (Asthenie)
- Gewichtszunahme

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- schädliche Blutgerinnsel in einer Vene, z. B.
 - in einem Bein oder Fuß (tiefe Venenthrombose)
 - in der Lunge (d. h. Lungenembolie)
- juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie)
- Polypen (kleine Geschwulste) in der Gebärmutter
- Einwachsen der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium) in die Gebärmuttermuskulatur (Adenomyose)
- Knoten in den Brüsten

- geschwollene Brüste
- Flüssigkeitsansammlung in den Eierstöcken (Ovarialzyste)
- Schwellungen in Armen oder Beinen (periphere Schwellungen)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei anderen HRT-Therapien beobachtet

- Gallenblasenerkrankungen
- verschiedene Hauterkrankungen
 - Hautverfärbung, insbesondere im Gesicht oder am Hals, sogenannte „Schwangerschaftsflecken“ (Chloasma)
 - schmerzhafte rötliche Hautknötchen (Erythema nodosum)
 - Ausschlag mit scheibenförmigen Rötungen bzw. Entzündungen (Erythema multiforme)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist FYLREVV aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blister und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was FYLREVV enthält

- Der Wirkstoff ist: Estetrol.

FYLREVV 14,2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 14,2 mg Estetrol (als Estetrol-Monohydrat).

FYLREVV 18,9 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 18,9 mg Estetrol (als Estetrol-Monohydrat).

- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2, „FYLREVV enthält Lactose und Natrium“), Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat (E 572).
Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Hydroxypropylcellulose (E 463), Talkum (E 553b), hydriertes Baumwollsaamenöl, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie FYLREVV aussieht und Inhalt der Packung

FYLREVV 14,2 mg Filmtabletten

Die Filmtabletten sind orange, haben einen Durchmesser von 6 mm, sind rund, bikonvex und auf einer Seite mit einer tropfenförmigen Prägung versehen.

FYLREVVY 18,9 mg Filmtabletten

Die Filmtabletten sind gelb, haben einen Durchmesser von 6 mm, sind rund, bikonvex und auf einer Seite mit einer tropfenförmigen Prägung versehen.

FYLREVVY ist in transparenten PVC/Aluminium-Blistern mit 28 Filmtabletten erhältlich, die in einem Karton mit Aufbewahrungsetui verpackt sind.

Packungsgrößen: 28, 84 oder 168 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/>