

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur

FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 14,2 mg af estetróli (estetrol) (sem estetróleinhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 42,9 mg af laktósaeinhýdrati.

FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 18,9 mg af estetróli (estetrol) (sem estetróleinhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 37,9 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðaða taflan er appelsínugul, 6 mm í þvermál, kringlótt, tvíkúpt með ígreypu merki sem líkist dropa á annarri hliðinni.

FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðaða taflan er gul, 6 mm í þvermál, kringlótt, tvíkúpt með ígreypu merki sem líkist dropa á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kvenhormónauppbót við einkennum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf sem gengist hafa undir legnám.

Kvenhormónauppbót við einkennum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf sem ekki hafa gengist undir legnám og a.m.k. 12 mánuðir hafa liðið frá síðustu blæðingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

FYLREVVY er lyf sem inniheldur eingöngu estrógen.

Skammtar

Ein tafla ætluð til inntöku einu sinni á sólarhring á u.þ.b. sama tíma dag hvern með eða án matar ásamt örlitlu vatni, ef þörf krefur.

Samfelld lyfjagjöf er ráðlögð.

Við upphaf meðferðar og við áframhaldandi meðferð við einkennum eftir tíðahvörf á að nota minnsta virka skammtinn í sem stystan tíma (sjá einnig kafla 4.4).

Konur með leg

Meðferðina skal hefja með FYLREVVY 14,2 mg. Ef svörun er ófullnægjandi, þ.e. ekki dregur úr einkennum, má auka FYLREVVY skammtinn í 18,9 mg.

Prógestógen, sem er samþykkt sem viðbót við estrógenmeðferð, skal bætt við samfelld.

Konur sem gengist hafa undir legnám

Skammturinn af FYLREVVY skal vera 18,9 mg.

Ekki er mælt með því að bæta prógestógeni við hjá konum sem gengist hafa undir legnám, nema ef greining á legslímuvillu liggur fyrir.

Upphaf meðferðar eða meðferð breytt

Konur sem ekki eru á kvenhormónauppbót eða konur sem skipta úr kvenhormónauppbót sem er eingöngu með estrógeni eða sem skipta úr samsettri kvenhormónauppbót sem er samfelld, mega hefja meðferð hvaða dag sem hentar. Konur sem skipta úr lotubundinni eða kaflaskiptri kvenhormónauppbót skulu hefja meðferð daginn eftir að fyrri meðferð lýkur.

Ef tafla gleymist

Ef gleymist að taka töflu á að taka hana eins fljótt og hægt er. Ef meira en 12 klst. hafa liðið skal halda meðferð áfram með næstu töflu og sleppa töflunni sem gleymdist.

Þegar töflur gleymast aukast líkur á milliblaðingum eða blettablaðingum hjá konum sem eru með leg.

Skert lifrarstarfsemi

Estetról er ekki ætlað til notkunar hjá konum með verulega skerta lifrarstarfsemi á meðan lifrarstarfsemi hefur ekki náð eðlilegum gildum (sjá kafla 4.3).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun estetróls hjá konum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun estetróls á ekki við hjá börnum við ábendingunni um kvenhormónauppbót við einkennum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf.

Aldraðir

Öryggi og verkun estetróls hefur ekki verið rannsakað hjá konum sem hefja meðferð þegar þær eru eldri en 65 ára.

Ekki er hægt að ráðleggja skammta fyrir þennan hóp.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Þekkt, fyrri saga eða grunur um brjóstakrabbamein
- Þekkt, fyrri saga eða grunur um estrógenháð illkynja æxli (t.d. legslímukrabbamein)
- Blæðing frá kynfærum af óþekktum orsökum
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu
- Fyrri saga um eða yfirstandandi segamyndun í bláæðum (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek)
- Þekkt tilhneiging til segamyndunar (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andþrombíni, sjá kafla 4.4)
- Nýleg eða yfirstandandi segamyndun í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep)
- Verulegur lifrarsjúkdómur eða saga um verulegan lifrarsjúkdóm, á meðan lifrarstarfsemi hefur ekki náð eðlilegum gildum
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hlutfall blæðinga frá leggöngum var 66,8% og hlutfall óeðlilegrar þykkunar legslímhúðar var 5,4% í 3. stigs lykilrannsókninni sem gerð var á konum sem ekki höfðu gengist undir legnám og a.m.k. 12 mánuðir höfðu liðið frá síðustu blæðingum, sem fengu samfellda meðferð með estetróli 18,9 mg ásamt 100 mg af prógesteróni (sjá einnig kafla 4.8). Nota má stærri skammta af prógesteróni eða annað prógestógen sem samþykkt hefur verið sem viðbót við estrógenmeðferð, en gögn um öryggi og þol í samsetningu með estetróli eru þó ekki tiltæk.

Sem meðferð við einkennum eftir tíðahvörf skal einungis hefja meðferð með estetróli við einkennum sem hafa neikvæð áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal meta áhættu og ávinning vandlega a.m.k. einu sinni á ári og einungis halda kvenhormónauppbót áfram svo lengi sem ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um áhættuna sem tengist kvenhormónauppbót sem meðferð við ótímabærum tíðahvörfum. Vegna þess hve lítil raunáhættan er hjá yngri konum, er jafnvægi ávinnings og áhættu þó hagstæðara hjá þeim en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/eftirlit

Áður en kvenhormónauppbót er hafin eða hún hafin á ný skal leggja ítarlegt mat á bæði heilsufarssögu einstaklings og fjölskyldu. Byggja skal líkamlega skoðun (þ.m.t. grindarhols- og brjóstaskoðun) á því auk frábendinga og varnaðarorða við notkun lyfsins. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti sem er aðlagð að þörfum hverrar konu fyrir sig. Upplýsa skal konur um hvaða breytingar á brjóstum þær eigi að greina læknum eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir). Rannsóknir, þ.m.t. viðeigandi myndgreiningartæki, t.d. brjóstamyndataka, skulu gerðar í samræmi við viðurkenndar skimunaraðferðir, aðlagðar að klínískum þörfum hvers einstaklings.

Aðstæður sem krefjast sérstaks eftirlits

Ef einhver eftirtalinna sjúkdóma koma fram, hafa komið fram og/eða hafa versnað á meðgöngu eða við fyrri kvenhormónauppbót, skal hafa náði eftirlit með sjúklingnum. Hafa skal í huga að eftirfarandi sjúkdómar geta komið fram á ný eða versnað meðan á meðferð með estróli stendur, sérstaklega:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvaæxli í legi) eða legslímuvilla (endometriosis)
- Áhættuþættir segareks (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. 1. stigs arfgengi krabbameins í brjóstum

- Háþrýstingur
- Truflun á lifrarstarfsemi (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án æðasjúkdóma
- Gallsteinaveiki
- Mígreni eða (verulegur) höfuðverkur
- Rauðir úlfar
- Saga um ofvöxt legslímu (sjá hér á eftir)
- Flogaveiki
- Astmi
- Snigilgluggahersli (otosclerosis)

Ástæður þegar meðferð skal hætt tafarlaust

Meðferð skal hætt ef upp koma frábendingar eða við eftirfarandi aðstæður:

- Gula eða skert lifrarstarfsemi
- Marktæk hækkun á blóðþrýstingi
- Höfuðverkur sem líkist mígreni kemur fram í fyrsta skipti
- Þungun

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

Hjá konum með leg eykst hættan á ofvexti legslímu og krabbameini þegar estrógen eru gefin ein og sér í langan tíma. Greint hefur verið frá aukinni hættu á legslímukrabbameini, hjá þeim sem nota eingöngu estrógen, sem er á bilinu 2- til 12-falt meiri samanborið við þær sem nota ekki estrógen, háð meðferðarlengd og estrógenskammti (sjá kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur hættan verið áfram aukin í a.m.k. 10 ár.

Prógéstógeni sem er bætt við samsetta estrógen-prógéstagen samfellda meðferð hjá konum sem ekki hafa gengist undir legnám kemur í veg fyrir þá auknu hættu sem fylgir kvenhormónauppbót sem inniheldur eingöngu estrógen.

Milliblæðingar og blettablæðingar geta komið fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar. Ef milliblæðingar eða blettablæðingar koma fram eftir að meðferð hefur staðið yfir í nokkurn tíma eða ef þær halda áfram eftir að meðferð hefur verið hætt, skal rannsaka ástæður þessa og getur þurft að taka vefjasýni úr legslímu til að útiloka legslímukrabbamein.

Estrógenörvun án mótstöðu getur leitt til forstigskrabbameins eða illkynja breytinga í því sem kann að vera eftir af upphaflegri legslímuvillu. Þess vegna skal íhuga að bæta prógéstageni við kvenhormónauppbót með estrógeni hjá konum sem gengist hafa undir legnám vegna legslímuvillu ef vitað er að leifar af legslímuvillu eru enn til staðar.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem eru á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógéstageni eða estrógeni eingöngu, sem er háð meðferðarlengd kvenhormónauppbótar.

Meðferð með estrógeni eingöngu

Í Women's Health Initiative (WHI) rannsókninni kom ekki fram aukin hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem gengist höfðu undir legnám og fengu kvenhormónauppbót með eingöngu estrógeni. Áhorfsrannsóknir hafa aðallega greint frá lítillga aukinni hættu á að greinast með brjóstakrabbamein sem er mun minni en hjá þeim sem fá samsetta meðferð með estrógeni-prógéstageni (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður stórrar safngreiningar sýndu að eftir að meðferð er hætt minnkar aukna hættan með tímanum og tíminn þar til hættan er aftur orðin eins og í upphafi er háður meðferðarlengd fyrri

kvenhormónauppbótar. Þegar kvenhormónauppbót hefur varað í meira en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Kvenhormónauppbót, sérstaklega samsett estrógen-prógestagen meðferð, eykur þéttleika brjóstamynda sem getur haft neikvæð áhrif á greiningu brjóstakrabbameins með röntgenmyndatöku.

Eggjastokkrabbamein

Eggjastokkrabbamein er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein.

Faraldsfræðilegar niðurstöður úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum sem fá kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða samsetta kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að meðferð er hætt.

Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t WHI rannsóknin, benda til að notkun samsettrar kvenhormónauppbótar geti tengst svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8).

Bláæðasegarek

Kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri hættu á myndun bláæðasegareks, þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnarek. Meiri líkur eru á slíkum tilfellum á fyrsta ári kvenhormónauppbótar en síðar (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með þekktu segamyndunarhneigð eru í aukinni hættu á bláæðasegareki og kvenhormónauppbót getur aukið þá hættu enn frekar. Þessir sjúklingar mega því ekki fá kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.3).

Almennt viðurkenndir áhættuþættir bláæðasegareks eru notkun estrógena, hár aldur, stór skurðaðgerð, langvarandi hreyfingarleysi, offita (líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥ 30 kg/m²), meðganga/tímabilið eftir fæðingu, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki er samdóma álit um hugsanlega þýðingu æðahnúta í bláæðasegareki.

Eins og við á hjá öllum sjúklingum eftir aðgerð þarf að íhuga fyrirbyggjandi meðferðir til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir skurðaðgerð. Ef búist er við langvarandi hreyfingarleysi eftir skipulagða skurðaðgerð er ráðlagt að hætta tímabundið kvenhormónauppbót 4 til 6 vikum fyrir aðgerðina. Meðferð skal ekki hefja aftur fyrr en konan getur hreyft sig aftur að fullu.

Konum, sem ekki hafa sögu um bláæðasegarek en nákominn ættingi hefur sögu um segamyndun á yngri árum, má bjóða skimun eftir ítarlega ráðgjöf varðandi takmarkanir hennar (með skimun er eingöngu hægt að greina hluta sjúkdóma sem geta valdið segareki). Ef greinist röskun sem veldur segamyndunarhneigð og bláæðasegarek hjá fjölskyldumeðlimum eða ef röskunin telst alvarleg (t.d. skortur á andþrombíní, S-próteini eða C-próteini eða fleiri en ein röskun er til staðar) má ekki nota kvenhormónauppbót.

Hjá konum sem nú þegar eru á langvarandi meðferð með segavarnalyfi þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af notkun kvenhormónauppbótar.

Ef bláæðasegarek kemur fram eftir að kvenhormónauppbót er hafin skal hætta notkun lyfsins. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við hugsanleg einkenni segareks (t.d. sársaukafull bólga í fótlegg, skyndilegur verkur fyrir brjósti, andnaud).

Kransæðasjúkdómur

Engar sannanir liggja fyrir úr slembuðum samanburðarrannsóknum um vörn gegn hjartadrepum hjá konum sem eru með kransæðasjúkdóm eða konum sem ekki eru með kransæðasjúkdóm sem fá

samsetta kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða kvenhormónauppbót með eingöngu estrógeni.

Eingöngu estrógen

Niðurstöður úr slembuðum samanburðarrannsóknum sýndu ekki fram á aukna hættu á kransæðasjúkdómi hjá konum sem gengist höfðu undir legnám og fengu meðferð með eingöngu estrógeni.

Blóðþurrðarslag

Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni og meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-faldri aukinni hættu á blóðþurrðarslagi. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða tíma frá tíðahvörfum. Hins vegar þar sem grunnáhætta blóðþurrðarslags er mjög háð aldri, mun heildaráhættan á blóðþurrðarslagi aukast með hækkandi aldri hjá konum sem fá kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.8).

Aðrir sjúkdómar

Estrógen geta valdið vökvasöfnun og því þarf að fylgjast náið með sjúklingum sem eru með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.

Fylgjast skal náið með konum sem eru með áður greind hækkun gildi þríglýseríða meðan á meðferð með estrógenum eða kvenhormónauppbót stendur þar sem mjög sjaldan hefur verið greint frá mikilli hækkun þríglýseríða í plasma sem leitt hefur til brisbólgu þegar meðferð með estrógenum hefur verið veitt við þessar aðstæður.

Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að einkenni arfgengs og áunnins ofnæmisþjúgs koma fram eða þau versna.

Estrógen auka magn skjaldvakabindandi glóbúlíns (TBG) sem leiðir til aukinnar blóðþéttni skjaldkirtilshormóns, sem mælt er með próteinbundnu jöði, gildum þýroxíns (T4) (með súlu eða geislaónæmismælingu) eða gildum þríjóðþýróníns (T3) (með geislaónæmismælingu). Upptaka T3 resíns er skert vegna hækkaðs gildis TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Önnur bindiprótein geta verið hækkuð í sermi, þ.e. barksterabindandi glóbúlín (CBG) sem leiðir til aukinnar þéttni barkstera, og kynhormónabindandi glóbúlín (SHBG) sem leiðir til aukinnar þéttni kynhormóna. Þéttni óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Þéttni annarra plasmapróteina getur verið aukin (angiótensínogen/renín hvarfefni, alfa-I-antitrypsín, ceruloplasmín).

Notkun kvenhormónauppbótar bætir ekki vitræna starfsemi. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem byrja að nota samfellda, samsetta kvenhormónauppbót eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu, eftir 65 ára aldur.

Hækkun gildi alanín-aminótransferasa (ALAT)

Meðan á klínískum rannsóknum stóð hjá sjúklingum sem fengu meðferð við sýkingum af völdum lifrabólgu C veiru með samsettu meðferðinni ombitasvíri/paritaprevíri/ritonavíri og dasabúvíri með eða án ribavíríns, voru ALAT-hækkningar sem voru meira en 5-föld efri eðlileg mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALAT-hækkningar fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír eða sofósbúvír/velpatasvír/voxilaprevír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og t.d. estradíól, ásamt ombitasvíri/paritaprevíri/ritonavíri og dasabúvíri með eða án ribavíríni, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og þær sem ekki fengu estrógen. Hins vegar, þar sem takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með eftirfarandi samsettum lyfjameðferðum: ombitasvír/paritaprevír/ritonavír og dasabúvír með eða án ribavíríns, glecaprevír/pibrentasvír eða sofósbúvír/velpatasvír/voxilaprevír. Sjá kafla 4.5.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á estetrol

Estetról er aðallega glúkúroníserað af UDP-glúkúronósýltransferasa (UGT) 2B7 ensími. Engin klínískt mikilvæg milliverkun kom fram milli estetrols og öfluga UGT-hemilsins valpróinsýru. Cýtókróm P450 (CYP450) ensím gegna ekki mikilvægu hlutverki í umbroti estetrols. Milliverkun estetrols við hvarfefni sem vitað er að hvetja eða hemja CYP450 ensím er því ólíkleg.

Áhrif estetrols á önnur lyf

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum á hömlun var milliverkun estetrols á efnaskipti annarra virkra efna talin ólíkleg.

Lyfhrifamilliverkanir

Meðan á klínískum rannsóknum stóð á samsettu meðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír og dasabúvír með eða án ribavírins við sýkingu af völdum lifrabógu C veiru, voru ALAT-hækkunir sem voru meira en 5-föld efri eðlileg mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALAT-hækkunir fram, einnig meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír eða sofósbúvír/velpatasvír/voxilaprevír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir.

Hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og estradíól, ásamt ombitasvíri/paritaprevíri/ritonavíri og dasabúvíri með eða án ribavírins, kom fram ALAT-hækkun sem var svipuð og hjá þeim sem fengu engin estrógen. Hins vegar, þar sem takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen en etínýlestradíól, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með eftirfarandi samsettum lyfjameðferðum: ombitasvír/paritaprevír/ritonavír og dasabúvír með eða án ribavírins, glecaprevír/pibrentasvír eða sofósbúvír/velpatasvír/voxilaprevír (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

FYLREVVY er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Ef þungun verður meðan á meðferð stendur skal tafarlaust stöðva meðferðina.

Dýrarránsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Út frá reynslu í dýrum er ekki hægt að útiloka skaðleg áhrif vegna hormónaáhrifa virka efnisins.

Niðurstöður flestra faraldsfræðilegra rannsókna sem hingað til hafa verið gerðar sem eiga við útsetningu fósturs fyrir slysi benda ekki til vanskapandi áhrifa eða eiturvekana á fóstur.

Brjóstgjöf

FYLREVVY er ekki ætlað til notkunar meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota FYLREVY.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

FYLREVY hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá konum eftir tíðahvörf sem ekki hafa gengist undir legnám og þar sem a.m.k. 12 mánuðir hafa liðið frá síðustu blæðingum, sem voru útsettar fyrir estetróli ásamt prógesteróni, voru þykknun legslímu (> 4 mm, 71,3%), blæðing frá leggöngum (66,8%) og óeðlileg frumufjölgun í legslímu (5,4%). Aðrar algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá konum með eða án legs voru eymsli í brjóstum (8,7%) og verkir í brjóstum (5,6%). Fyrir utan aukaverkanir tengdar legi var enginn munur á öryggi hjá konum sem voru með eða án legs.

Tafla yfir aukaverkanir lyfs

Öryggi estetróls var metið í einni 2. stigs og tveimur 3 stigs klínískum rannsóknum (rannsókn 1 og rannsókn 2) þar sem 2.606 konur eftir tíðahvörf tóku þátt (1.290 fengu meðferð með 14,2 mg eða 18,9 mg af estetróli einu sér, 463 fengu lyfleysu og 853 konur, þar sem a.m.k. 12 mánuðir höfðu liðið frá síðustu blæðingum, fengu samfellda meðferð með 18,9 mg af estetróli samhliða 100 mg af prógesteróni).

Aukaverkanir sem komu fram í klínísku rannsóknunum eru taldar upp í töflu 1 og flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking á ytri kynfærum og í leggöngum	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Sléttvöðvaexli í legi	
Taugakerfi		Sundl	
Æðar			Bláæðasegarek
Meltingarfæri		Verkur neðarlega í kvið ^a , Kviðverkur Þaninn kviður Ógleði Hægðatregða	
Húð og undirhúð			Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur		Verkir í útlimum	
Æxlunarfæri og brjóst	Blæðing frá leggöngum ^b , Þykknun legslímu	Óeðlileg frumufjölgun í legslímu Verkir í brjóstum Eymsli í brjóstum	Ofvöxtur legslímu Separ í legslímu ^c Legslímukirtla- og vöðvavilla

		Verkir í geirvörtum Krampi í legi Útferð úr leggöngum Kláði í ytri kynfærum og leggöngum	Fyrirferð í brjóstum ^d Þroti í brjóstum ^e Blöðrur á eggjastokkjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þróttleysi	Útlægur bjúgur
Rannsóknaniðurstöð ur		Þyngdaraukning	

^a Felur í sér verk í grindarholi

^b Felur í sér blæðingar frá legi og milliblæðingar

^c Felur í sér sepa í leghálsi og sepa í legi

^d Felur í sér laufblöðrusarkmein, vökvafyllta blöðru í brjósti, óeðlilega brjóstamyndatöku

^e Felur í sér stækkun brjósta, þrútnun brjósta

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hætta á brjóstakrabbameini

- Greint hefur verið frá allt að tvöfalt meiri hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem fá samsetta estrógen-prógestagen meðferð lengur en í 5 ár.
- Aukna áhættan hjá þeim sem fá meðferð með estrógeni eingöngu er minni en hjá þeim sem fá samsetta estrógen-prógestagen meðferð.
- Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).
- Áætluð raunáhætta sem byggð er á niðurstöðum úr stærstu slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsókn) og stærstu safngreiningunni á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér.

Stærsta safngreining á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 (kg/m²)

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem aldrei hafa fengið kvenhormónauppbót (50-54 ára)*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli á hverja 1.000 einstaklinga eftir 5 ára notkun kvenhormónauppbótar
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	13,3	1,2	2,7
Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni			
50	13,3	1,6	8,0

*Upphafsgildi nýgengishlutfalls fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) = 27 kg/m²)

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í ESB-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 (kg/m²)

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem aldrei hafa fengið kvenhormónauppbót (50-59 ára)*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli á hverja 1.000 einstaklinga eftir 10 ára notkun kvenhormónauppbótar
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			

50	26,6	1,3	7,1
Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni			
50	26,6	1,8	20,8

*Upphafsgildi nýgengishlutfalls fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) = 27 kg/m²)

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í ESB-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

WHI rannsóknir í Bandaríkjunum - viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Nýgengi á hverjar 1.000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli á hverja 1.000 einstaklinga eftir 5 ára notkun kvenhormónauppþótar (95% CI)
CEE estrógen eingöngu			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrógen og prógestagen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* WHI rannsókn á konum án legs, sem sýndi ekki aukna hættu á brjóstakrabbameini

‡Þegar greiningin var takmörkuð við konur sem höfðu ekki fengið kvenhormónauppþót áður en rannsóknin hófst, var engin aukin áhætta á fyrstu 5 árum meðferðar. Eftir 5 ár var áhættan meiri en hjá þeim sem fengu ekki meðferð.

Hætta á legslímukrabbameini

- Konur eftir tíðahvörf sem eru með leg

Hætta á legslímukrabbameini er u.þ.b. 5 tilvik hjá hverjum 1.000 konum með leg, sem ekki nota kvenhormónauppþót.

Ekki er mælt með kvenhormónauppþót með estrógeni eingöngu hjá konum með leg þar sem hún eykur hættuna á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4).

Í faraldsfræðilegum rannsóknum var aukin hættu á legslímukrabbameini á bilinu 5 til 55 viðbótartilfelli greind hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára, háð lengd meðferðar með estrógeni eingöngu og estrógenskammti.

Viðbót prógestagens við meðferð með estrógeni eingöngu í a.m.k. 12 daga í hverri lotu getur komið í veg fyrir þessa auknu áhættu. Í „Million Women“ rannsókninni jók samsett kvenhormónauppþót (kaflaskipt eða samfelld) í 5 ár ekki hættuna á legslímukrabbameini (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Eggjastokkkrabbamein

Notkun kvenhormónauppþótar með estrógeni eingöngu eða samsettrar kvenhormónauppþótar með estrógeni-prógestageni, hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að eggjastokkkrabbamein greinist (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á eggjastokkkrabbameini hjá konum sem fá kvenhormónauppþót samanborið við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem hafa fengið kvenhormónauppþót í 5 ár, var u.þ.b. 1 viðbótartilfelli greint á hverja 2.000 notendur. Hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem ekki hafa fengið kvenhormónauppþót, munu u.þ.b. 2 konur af 2.000 greinast með eggjastokkkrabbamein á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Kvenhormónauppþót tengist 1,3- til 3-faldri aukningu á hlutfallslegri hættu á myndun bláæðasegareks, þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnarek. Meiri líkur eru á slíkum tilfellum við notkun á

fyrsta ári kvenhormónauppbótar (sjá kafla 4.4). Niðurstöður WHI rannsóknarinnar eru sýndar hér á eftir:

WHI rannsóknir - Viðbótaráhætta á bláæðasegareki yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Nýgengi á hverjar 1.000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli á hverja 1.000 einstaklinga sem fá kvenhormónauppbót
Eingöngu estrógen til inntöku*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni til inntöku			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Rannsókn á konum án legs

Hætta á kransæðasjúkdómum

- Hættan á kransæðasjúkdómum eykst lítillega hjá notendum samsettrar estrógen-prógestagen kvenhormónauppbótar eftir 60 ára (sjá kafla 4.4).

Hætta á blóðþurrðarslagi

- Meðferð með estrógeni eingöngu og meðferð með estrógeni + prógestageni, tengist allt að 1,5-faldri aukningu á hlutfallslegri hættu á blóðþurrðarslagi. Hætta á heilablæðingu eykst ekki við notkun kvenhormónauppbótar.
- Þessi hlutfallslega áhætta er ekki háð aldri eða meðferðarlengd en þar sem grunnáhættan er mjög háð aldri eykst heildarhætta á slagi hjá konum sem fá kvenhormónauppbót með hækkandi aldri, sjá kafla 4.4.

WHI rannsóknir sameinaðar - Viðbótarhætta á blóðþurrðarslagi* yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Nýgengi á hverjar 1.000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli á hverja 1.000 einstaklinga eftir 5 ára notkun kvenhormónauppbótar
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Ekki var gerður greinarmunur á milli heilaslags vegna blóðþurrðar og vegna blæðingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni ofskömmunar lyfja sem innihalda estrógen geta verið ógleði, uppköst, eymsli í brjóstum, sundl, kviðverkir, syfja/preyta, og tíðablæðingar geta hafist. Samkvæmt rannsóknnum sem gerðar voru á stökum 94,4 mg skammti og endurteknum skömmum af 37,8 mg af estetróli, geta einnig komið fram einkenni eins og eymsli í geirvörtum og verkur í grindarholi. Ekkert móteitur er til og meðferð skal vera eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, náttúruleg og hálfamtengd estrógen, ein sér, ATC-flokkur: G03CA10

Verkunarháttur

Virka innihaldsefnið, samtengt estetról, er efnafræðilega og líffræðilega eins og innrænt estetról sem er framleitt á meðgöngu í lifur fóstursins.

Estetról kemur í stað minnkaðrar estrógenmyndunar hjá konum við tíðahvörf og dregur úr einkennum tíðahvarfa, þ.m.t. hita- og svitakófi.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Verkun og öryggi estetróls 14,2 mg og estetróls 18,9 mg var metið í tveimur fjölsetra 3. stigs klínískum rannsóknum (rannsókn 1 og rannsókn 2). Báðum rannsóknunum var skipt í tvo hluta: Hluti 1 (slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu) með aðaláherslu á verkun, og hluti 2 (opin, einarma rannsókn) á öryggi.

Linun á einkennum estrógenskorts

Verkun estetróls til að lina einkenni hita- og svitakófs var metin hjá konum eftir tíðahvörf með miðlungsmikil eða veruleg einkenni hita- og svitakófs í hluta 1 í rannsókn 1 og 2. Alls var 628 konum sem gengist höfðu undir legnám (af þeim fengu 419 meðferð með estetróli 14,2 mg eða 18,9 mg og 209 fengu lyfleysu) og 591 kona sem ekki hafði gengist undir legnám (af þeim fengu 392 meðferð með estetróli 14,2 mg eða 18,9 mg og 199 fengu lyfleysu) slembiraðað.

Fjórir aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknunum voru breytingin frá upphafsgildi á vikulegri tíðni og meðalalvarleika miðlungsmikilla og verulegra hita- og svitakófa í vikum 4 og vikum 12.

Linun á einkennum tíðahvarfa náðist á fyrstu vikum meðferðar og viðhélst út meðferðartímann.

Í báðum lykilrannsóknunum, þ.m.t. hjá konum sem ekki höfðu gengist undir legnám og a.m.k. 12 mánuðir höfðu liðið frá síðustu blæðingum og konum sem höfðu gengist undir legnám, sýndu stakir 14,2 mg og 18,9 mg sólarringsskammtar af estetróli til inntöku tölfraðilega marktæka fækkun tilfella miðlungsmikilla og verulegra hita- og svitakófa eftir 4 vikur samanborið við lyfleysu. Tölfraðilega marktæka fækkunin viðhélst í 12 vikna meðferð.

Skammtar af estetróli 18,9 mg til inntöku einu sinni á sólarhring sýndu tölfraðilega marktæka minnkun í alvarleika miðlungsmikilla og verulegra hita- og svitakófa í viku 4 og viku 12 samanborið við lyfleysu. Tölfraðilega marktæk minnkun í alvarleika hita- og svitakófa sást einnig með estetróli 14,2 mg á báðum tímapunktunum í rannsókn 1 en ekki í rannsókn 2.

Niðurstöður (eftirágreiningar) breytinga á vikulegri tíðni og meðalalvarleika miðlungsmikilla til verulegra hita- og svitakófa í rannsókn 1, hluta 1 og rannsókn 2, hluta 1, eru sýndar í töflu 2 fyrir estetról 14,2 mg og í töflu 3 fyrir estetról 18,9 mg.

Tafla 2: Áhrif estetróls 14,2 mg á vikulega tíðni og meðalalvarleika miðlungsmikilla til verulegra hita- og svitakófa í viku 4 og viku 12 - Konur sem ekki hafa gengist undir legnám og a.m.k. 12 mánuðir hafa liðið frá síðustu blæðingum og konur sem gengist hafa undir legnám (rannsókn 1, hluti 1 og rannsókn 2, hluti 1)

Breyta	Rannsókn 1, hluti 1		Rannsókn 2, hluti 1	
	Estetról 14,2 mg	Lyfleysa	Estetról 14,2 mg	Lyfleysa
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
Tíðni hita- og svitakófa				
Upphafsgildi				
Meðaltal (staðalfrávik)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Breyting frá upphafsgildi að viku 4				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% CI	(-20,64; -1,65)	-	(-18,36; -1,05)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	0,0181	-	0,0249	-
Breyting frá upphafsgildi að viku 12				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% CI	(-27,41; -7,64)	-	(-22,26; -4,38)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	0,0002	-	0,0020	-
Alvarleiki hita- og svitakófa				
Upphafsgildi				
Meðaltal (staðalfrávik)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Breyting frá upphafsgildi að viku 4				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% CI	(-0,51; -0,06)	-	(-0,28; 0,12)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	0,0096	-	0,5901	-
Breyting frá upphafsgildi að viku 12				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% CI	(-0,78; -0,30)	-	(-0,25; 0,17)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	<0,0001	-	0,8533	-

CI: öryggisbil, meðaltal minnstu fervika: meðaltal minnstu fervika áætlað með blönduðu MMRM líkani, MMRM: blandað líkan endurtekinna mælinga

Tafla 3: Áhrif estetróls 18,9 mg á vikulega tíðni og meðalalvarleika miðlungsmikilla og verulegra hita- og svitakófa í viku 4 og viku 12 - Konur sem ekki hafa gengist undir legnám og a.m.k. 12 mánuðir hafa liðið frá síðustu blæðingum og konur sem gengist hafa undir legnám (rannsókn 1, hluti 1 og rannsókn 2, hluti 1)

Breyta	Rannsókn 1, hluti 1		Rannsókn 2, hluti 1	
	Estetról 18,9 mg	Lyfleysa	Estetról 18,9 mg	Lyfleysa
	N = 197	N = 200	N = 186	N = 185
Tíðni hita- og svitakófa				
Upphafsgildi				
Meðaltal (staðalfrávik)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Breyting frá upphafsgildi að viku 4				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% CI	(-25,60; -6,96)	-	(-19,04; -1,85)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	0,0002	-	0,0138	-
Breyting frá upphafsgildi að viku 12				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% CI	(-32,39; -12,92)	-	(-24,51; -6,67)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	<0,0001	-	0,0002	-
Alvarleiki hita- og svitakófa				
Upphafsgildi				
Meðaltal (staðalfrávik)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Breyting frá upphafsgildi að viku 4				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% CI	(-0,55; -0,10)	-	(-0,46; -0,06)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	0,0022	-	0,0075	-
Breyting frá upphafsgildi að viku 12				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Munur á meðaltali minnstu fervika miðað við lyfleysu (staðalskekkja)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% CI	(-0,89; -0,42)	-	(-0,64; -0,22)	-
p-gildi miðað við lyfleysu	<0,0001	-	<0,0001	-

CI: öryggisbil, meðaltal minnstu fervika: meðaltal minnstu fervika áætlað með blönduðu MMRM líkani, MMRM: blandað líkan endurtekinna mælinga

Áhrif á legslímu

Áhrif á legslímu með estetróli 18,9 mg samhliða prógesteróni 100 mg var metið hjá 346 konum eftir tíðahvörf sem ekki höfðu gengist undir legnám í opinni rannsókn sem stóð yfir í 1 ár (rannsókn 1,

hluti 2), þar sem vefjasýni úr legslímu var tekið hjá 325 konum eftir 1 ár. Í undirhópi kvenna þar sem a.m.k. 12 mánuðir höfðu liðið frá síðustu blæðingum, voru áhrif á legslímu metin hjá 316 konum, þar 298 konur voru með matshæft vefjasýni úr legslímu eftir 1 ár.

Í klínísku rannsókninni kom fram, samkvæmt mati á vefjasýnum úr legslímu sem tekin voru eftir 12 mánuði eða við lok meðferðar sem hætt var fyrir, 1 tilfelli með ofvexti í legslímu án frumubreytinga, engin tilfelli ofvaxtar legslímu með frumubreytingum og engin tilfelli legslímukrabbameins (N=1/325, 0,3%; 2-hliða 95% CI: 0,0 - 1,7%) Í eftirágreiningunni á undirhópi kvenna þar sem a.m.k. 12 mánuðir höfðu liðið frá síðustu blæðingum (n = 298), var punktmatið 0,3% (2-hliða 95% CI: 0,0 - 1,9%)

Blæðingamynstur

Í rannsókn 1, hluta 2, fengu 853 konur sem ekki höfðu gengist undir legnám og a.m.k. 12 mánuðir höfðu liðið frá síðustu blæðingum, estetról 18,9 mg ásamt 100 mg af prógesteróni samfelld í allt að 53 vikur. Engar blæðingar eða blettablæðingar komu fram hjá 37,8% kvennanna á mánuðum 10-12 í meðferðinni. Blæðingar og/eða blettablæðingar komu fram hjá 77,2% kvennanna fyrstu þrjú mánuði meðferðar og hjá 62,2% á mánuðum 10-12 í meðferðinni.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Estetról frásogast hratt eftir inntöku. Eftir inntöku estetróls í töfluformi næst hámarksplasmabéttni sem er að meðaltali 17,9 ng/ml fyrir skammt sem er 14,2 mg og 17,3-20,75 ng/ml fyrir skammt sem er 18,9 mg, og næst 0,47-0,63 klst. eftir inntöku staks skammts. Umfang útsetningar fyrir estetróli er svipuð óháð fæðuinntöku. Hámarksplasmabéttni (C_{max}) estetróls samkvæmt mælingu minnkar um u.þ.b. 50% eftir fæðuinntöku. Hámarksbéttni estetróls næst hraðar ef tekið á fastandi maga en þegar búið er að neyta matar (miðgildi tíma að hámarksplasmabéttni (T_{max}) er samkvæmt mælingu 0,5 klst. ef tekið á fastandi maga en 1 klst. þegar búið er að neyta matar).

Aðgengi estetróls var áætlað vera a.m.k. 69% samkvæmt niðurstöðum rannsóknar á massajafnvægi.

Eftir endurtekna skammta af estetróli 14,2 mg sem teknir voru daglega í 14 daga, var miðgildi $T_{max,ss}$ u.þ.b. 0,5 klst. Jafnvægi er náð eftir 6 til 8 daga. Við jafnvægi er C_{max} 16,69 ng/ml, meðalbéttni er 3,08 ng/ml og lágmarksbéttni (lægsta béttni) er 1,42 ng/ml.

Eftir endurtekna skammta af estetróli 18,9 mg sem teknir voru daglega í 8 daga, var miðgildi $T_{max,ss}$ u.þ.b. 0,5 klst. Jafnvægi er náð eftir 6 til 8 daga. Við jafnvægi, næst C_{max} sem er 19,6 ng/ml, meðalbéttni sem er 3,50 ng/ml og lágmarksbéttni (lægsta béttni) sem er 1,59 ng/ml.

Dreifing

Lyfjahvörf estetróls einkennast af hröðum dreifingarfasa. Það dreifist og frásogast líklega aftur með lifrar-þarma hringrás fyrstu 18 klst. eftir inntöku. Dreifingarrúmmálið sem ákvarðað var eftir inntöku á stökum 14,2 mg skammti var hátt sem bendir til að estetról dreifist víða um vefi.

Estetról binst ekki kynhormónabindandi glóbúlíni (SHBG). Estetról sýndi miðlungsmikla bindingu við plasmaprótein manna (45,5 til 50,4%) Estetról dreifist jafnt milli rauðra blóðkorna og plasma.

In vitro rannsóknir benda til að estetról sé hvarfefni flutningspróteina eins og P-glykóprótein (P-gp) og BCRP (breast cancer resistance protein). Ólíklegt er þó að samhliðagjöf lyfja sem hafa áhrif á virkni P-gp og BCRP muni valda klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum með estetróli.

Umbrot

Eftir inntöku gengst estetról undir umfangsmikið 2. stigs umbrot og myndar súlfat- og glúkúróníðsamtengingar. Tvö meginumbrotsefnin, estetról-3-glúkúróníð og estetról-16-glúkúróníð,

hafa óverulega estrógen virkni. UGT2B7 er ríkjandi UGT ísóformið sem á þátt í umbroti estetróls beint í glúkúróníð. Estetról gengst undir súlfun, aðallega fyrir tilstilli sérstaks estrógen súlfótransferasa (SULT1E1).

Brotthvarf

Loka helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) estetróls var um 24 klst. bæði eftir staka gjöf og við jafnvægi.

Eftir gjöf staks 15 mg skammts af [^{14}C]-estetróli mixtúru, greindust u.þ.b. 69% af heildar endurheimtri geislavirkni í þvagi og 21,9% í hægðum.

Línulegt/ólínulegt samband

Engin frávik sem skipta máli komu fram í plasmabéttni estetróls varðandi skammtahlutföll á skammtabili frá 4,7 mg að 94,4 mg (stakir skammtar).

Jafnvægi

Jafnvægi er náð eftir 6 til 8 daga. Eftir endurtekna skammta estetróls til inntöku einu sinni á sólarhring er hámarksplasmabéttni estetróls u.þ.b. 16,69 ng/ml með 14,2 mg skammti og 19,60 ng/ml með 18,9 mg skammti, sem næst 0,18-2 klst. eftir inntöku. Meðal plasmabéttni er 3,08 ng/ml fyrir 14,2 mg skammt og 3,50 ng/ml fyrir 18,9 mg skammt. Uppsöfnun efnisins er mjög takmörkuð þar sem flatarmál undir ferli (AUC) á dag við jafnvægi er 60% meira en eftir stakan skammt og engin aukning í C_{\max} .

Sérstakir sjúklingshópar

Skert lifrarstarfsemi

Rannsókn hefur verið gerð á stökum 18,9 mg skammti af estetróli til inntöku hjá konum með eðlilega lifrarstarfsemi, vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A), meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) og verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Niðurstöður sýna að C_{\max} fyrir estetról var ~1,7-falt og AUC_{inf} ~1,1-falt hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi; C_{\max} var ~1,9-falt og AUC_{inf} var ~1-falt hjá einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, og C_{\max} var ~5,4-falt og AUC_{inf} var ~1,9-falt hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Rannsókn til að meta áhrif nýrnasjúkdóma á lyfjahlöndur estetróls var gerð með stökum 18,9 mg skammti af estetróli til inntöku hjá konum með eðlilega nýrnastarfsemi, vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraða (GFR) < 90 til ≥ 60 ml/mín.), meðalskerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 til ≥ 30 ml/mín.) og verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

C_{\max} fyrir estetról var ~1,1-falt og AUC_{inf} ~1,7-falt hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi; C_{\max} var ~1,8-falt og AUC_{inf} var ~2,3-falt hjá einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, og C_{\max} var ~1,5-falt og AUC_{inf} var ~2,3-falt hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Úthreinsun um nýru minnkaði um 20% hjá hópnum með vægt skerta nýrnastarfsemi, um 40% hjá hópnum með meðalskerta nýrnastarfsemi og um 71% hjá hópnum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við hópinn með eðlilega nýrnastarfsemi.

Rannsóknaniðurstöður gefa til kynna að aukin útsetning fyrir estetróli í plasma hjá einstaklingum með meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi geti verið klínískt mikilvæg (sjá kafla 4.2).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Kynþættir

Enginn klínískt mikilvægur munur hefur komið fram á lyfjahvörfum estetróls hjá japönskum og hvítum konum eftir stakan 14,2 mg skammt af estetróli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta með estetróli hafa bent til viðbúinna estrógenáhrifa.

Einkum hafa rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá dýrum sýnt fram á eituráhrif á fósturvísi og fóstur sem hugsanlega eru háð dýrategund.

Ekki er talið að estetról hafi eiturverkun á erfðaefni. Hins vegar er þekkt að kynhormón geta stuðlað að vexti ákveðinna hormónaháðra vefja og æxla, sökum hormónavirkni þeirra.

Mat á áhættu fyrir lífríkið hefur sýnt að estetról getur haft skaðleg áhrif á lífríki í vatni og á grunnvatnskerfið.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeynhýdrat

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Maíssterkja

Póvídón K30

Magnesíumsterat (E572)

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)

Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)

Talkúm (E 553b)

Bómolía, hert

Títantvíoxíð (E 171)

Gult járnoxíð (E 172)

Rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ PVC/ál þynna með 28 filmuhúðuðum töflum í öskju með geymsluhulstri.

Pakkningastærðir:

28, 84 eða 168 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Lyfið getur verið hættulegt fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur
estetrol

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 14,2 mg af estetróli (sem estetróleinhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

FYLREVVY 14,2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur
estetrol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Gedeon Richter Plc.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÖSKJU MEÐ GEYMSLUHULSTRI

ASKJA MEÐ GEYMSLUHULSTRI

Fylrevy

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur
estetrol

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 18,9 mg af estetróli (sem estetróleinhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

FYLREVVY 18,9 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur
estetrol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Gedeon Richter Plc.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÖSKJU MEÐ GEYMSLUHULSTRI

ASKJA MEÐ GEYMSLUHULSTRI

Fylrevy

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur
FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur
estetról (estetrol)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um FYLREVVY og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota FYLREVVY
3. Hvernig nota á FYLREVVY
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á FYLREVVY
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um FYLREVVY og við hverju það er notað

FYLREVVY er kvenhormónauppbót. Það inniheldur náttúrulega hormónið estetról. FYLREVVY er notað hjá:

- konum eftir tíðahvörf sem ekki eru með leg (hafa farið í legnám) og
- konum eftir tíðahvörf með óskaddað leg (hafa ekki farið í legnám) og sem ekki hafa haft eðlilegar blæðingar í a.m.k. 12 mánuði.

Til að draga úr einkennum sem koma fram við tíðahvörf

Við tíðahvörf dregur úr framleiðslu estrógens hjá konum. Það getur valdið einkennum eins og hita í andliti, á hálsi og brjósti („hitakófi“). FYLREVVY dregur úr þessum einkennum eftir tíðahvörf. Þú munt einungis fá FYLREVVY ávísað ef einkennin trufla verulega daglegt líf.

2. Áður en byrjað er að nota FYLREVVY

Sjúkrasaga og reglulegt eftirlit

Notkun kvenhormónauppbótar felur í sér áhættu sem skal hafa í huga þegar ákveðið er hvort hefja eigi meðferð eða hvort meðferð skuli haldið áfram.

Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá konum með snemmbær tíðahvörf (vegna eggjastokkabilunar eða skurðaðgerðar). Ef tíðahvörf eru snemmbær getur áhættan sem fylgir kvenhormónauppbót verið önnur. Ráðfærðu þig við lækninn.

Áður en þú byrjar á (eða byrjar aftur) kvenhormónauppbót fer læknirinn fram á upplýsingar hjá þér um sjúkrasögu þína og fjölskyldu þinnar. Læknirinn gæti ákveðið að gera læknisskoðun. Það getur falið í sér skoðun á brjóstum og/eða innvortis rannsókn, ef nauðsyn krefur.

Þegar þú hefur byrjað að nota FYLREVVY átt þú að fara í reglulegt eftirlit hjá læknum (a.m.k. einu sinni á ári). Í eftirlitinu skaltu ræða við læknum um ávinning og áhættu við áframhaldandi notkun FYLREVVY.

Farðu reglulega í brjóstaskoðun, samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Ekki má nota FYLREVVY

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig. Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af eftirfarandi atriðum eigi við um þig **skaltu leita ráða hjá læknum** áður en þú tekur FYLREVVY.

Ekki má nota FYLREVVY:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir **estetróli** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með eða hefur fengið **brjóstakrabbamein**, eða hefur grun um það
- ef þú ert með **krabbamein sem er næmt fyrir estrógeni**, eins og krabbamein í legslímu (legslímuhúð) eða ef þig grunar að þú sért með það
- ef þú ert með einhverja **óútskýrða blæðingu frá leggöngum**
- ef þú ert með **ofþykkun á legslímu** sem ekki hefur verið meðhöndluð
- ef þú ert með eða hefur fengið **blóðtappa í bláæð** (segamyndun) eins og í fótleggjum (segamyndun í djúpum bláæðum) eða lungum (lungnasegarek)
- ef þú ert með **blóðstorkukvilla** (eins og skort á C-próteini, S-próteini eða andtrombín) eða
- ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sjúkdóm af völdum blóðtappa í slagæðum, eins og **hjartaáfall, heilaslag eða hjartaöng**
- ef þú ert með eða hefur verið með **lifrarsjúkdóm** og niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi eru ekki orðnar eðlilegar aftur
- ef þú ert með sjaldgæfan blóðsjúkdóm sem kallast „porfýría“ sem erfist í fjölskyldum (arfgengur).

Ef eitthvað af ofantöldu kemur fram í fyrsta sinn við notkun FYLREVVY, skaltu hætta töku lyfsins samstundis og ráðfæra þig tafarlaust við læknum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en FYLREVVY er notað.

Segðu læknum frá því, áður en þú byrtar á meðferðinni, ef þú hefur einhvern tíma verið með einhvern eftirtalinn kvilla, þar sem hann getur komið aftur fram eða versnað meðan á meðferð með FYLREVVY stendur. Ef það á við þarftu að fara oftast til læknis í eftirlit:

- sléttvöðvaexli í legi
- vöxtur legslímu utan legs (legslímuvilla) eða saga um ofvöxt í legslímu
- aukin hætta á myndun blóðtappa (sjá „Blóðtappar í bláæðum (segamyndun)“)
- aukin hætta á myndun estrógenháðs æxlis (t.d. ef móðir, systir eða amma hafa fengið brjóstakrabbamein)
- hár blóðþrýstingur
- lifrarsjúkdómur, eins og góðkynja æxli í lifur
- sykursýki
- gallsteinar
- mígreni eða mikill höfuðverkur
- ofnæmissjúkdómur sem hefur áhrif á mörg líffæri (rauðir úlfar)
- flogaveiki
- astmi
- sjúkdómur sem hefur áhrif á hljóðhimnuna og heyrnina (snigilgluggahersli)
- mjög há fitugildi í blóði (þríglýseríð)
- vökvasöfnun vegna hjarta- eða nýrnasjúkdóms
- arfgengur og áunninn ofnæmisjúgur.

Hætta skal notkun FYLREVVY og fara tafarlaust til læknis

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirtöldu meðan á notkun kvenhormónauppbótar stendur:

- eitthvað af því sem talið er upp í kaflanum „EKKI MÁ nota FYLREVVY“.
 - húðin eða augnhvíturnar gulna (gula). Það getur verið merki um lifrarsjúkdóm.
 - þroti í andliti, tungu og/eða koki og/eða kyngingarerfiðleikar eða ofsakláði, ásamt öndunarerfiðleikum sem benda til ofnæmisbjúgs.
 - veruleg hækkun blóðþrýstings (einkenni geta verið höfuðverkur, þreyta, sundl).
 - höfuðverkur sem líkist mígreni, sem kemur fram í fyrsta sinn.
 - ef þú verður þunguð.
 - ef þú færð einkenni blóðtappa, eins og:
 - sársaukafullan þrota og roða á fótleggjum
 - skyndilegan brjóstverk
 - öndunarerfiðleika.
- Fyrir frekari upplýsingar sjá „Blóðtappar í bláæðum (segamyndun)“.

Athugið: FYLREVVY er ekki getnaðarvörn. Ef minna en 12 mánuðir hafa liðið frá síðustu blæðingum eða ef þú ert yngri en 50 ára, gætir þú þurft að nota viðbótargetnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun. Ráðfærðu þig við lækinn.

Kvenhormónauppbót og krabbamein

Ofvöxtur í legslímu og krabbamein í legslímu (legslímukrabbamein)

Notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni eingöngu, mun auka hættuna á ofvexti í legslímu og krabbameini í legslímu (legslímukrabbamein).

Notkun prógestógens til viðbótar við estrógen í a.m.k. 12 daga í hverri 28 daga lotu veitir vörn gegn þessari viðbótaráhættu. Þess vegna mun lækinn ávísa prógestógeni að auki, ef þú ert ennþá með leg. Ef legið hefur verið fjarlægt (legnám) skaltu ræða við lækinn um hvort það sé öruggt fyrir þig að taka þetta lyf án prógestógens.

Hjá konum sem eru með leg og hafa ekki notað kvenhormónauppbót, munu að meðaltali 5 af hverjum 1.000 greinast með legslímukrabbamein á aldrinum 50 til 65 ára.

Hjá konum á aldrinum 50 til 65 ára sem eru með leg og nota kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu, munu 10 til 60 konur af hverjum 1.000 greinast með legslímukrabbamein (þ.e. 5 til 55 viðbótartilfelli), háð skammtinum og meðferðarlengd.

FYLREVVY inniheldur stærri skammt af estrógeni en aðrar kvenhormónauppbætur með estrógeni eingöngu. Áhættan á legslímukrabbameini þegar notað ásamt prógestógeni er ekki þekkt.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknagögn sýna að notkun samsettrar kvenhormónauppbótar með estrógeni-prógestógeni eða estrógeni eingöngu eykur hættu á brjóstakrabbameini. Viðbótaráhættan er háð meðferðarlengd kvenhormónauppbótar. Viðbótaráhættan verður greinileg innan 3 ára notkunar. Eftir að notkun kvenhormónauppbótar hefur verið hætt, mun viðbótaráhættan minnka með tímanum en áhættan getur varað í 10 ár eða lengur ef þú hefur notað kvenhormónauppbót lengur en 5 ár.

Samanburður

Hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem ekki eru á kvenhormónauppbót, munu að meðaltali 13 til 17 af hverjum 1.000 greinast með brjóstakrabbamein á 5 ára tímabili.

Hjá konum sem eru 50 ára og hefja notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni eingöngu sem varir í 5 ár, munu tilfelli verða 16 til 17 af hverjum 1.000 notendum (þ.e. 0 til 3 viðbótartilfelli).

Hjá konum sem eru 50 ára og hefja notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni-prógestógeni sem varir í 5 ár, munu tilfelli verða 21 af hverjum 1.000 notendum (þ.e. 4 til 8 viðbótartilfelli).

Hjá konum á aldrinum 50 til 59 ára sem ekki nota kvenhormónauppbót, munu að meðaltali 27 af hverjum 1.000 greinast með brjóstakrabbamein á 10 ára tímabili.

Hjá konum sem eru 50 ára og hefja notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni eingöngu sem varir í 10 ár, munu tilfelli verða 34 af hverjum 1.000 notendum (þ.e. 7 viðbótartilfelli).

Hjá konum sem eru 50 ára og hefja notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni-prógéstógeni sem varir í 10 ár, munu tilfelli verða 48 af hverjum 1.000 notendum (þ.e. 21 viðbótartilfelli).

Skóðuðu brjóstin reglulega. Farðu til læknisins ef þú tekur eftir einhverjum breytingum eins og:

- dæld í húðinni
- breytingum á geirvörtum
- hnútum sem þú sérð eða finnur með þreifingu

Auk þess er ráðlagt að fara í brjóstamyndatöku þegar boð kemur um slíkt. Fyrir brjóstamyndatöku er mikilvægt að þú upplýsir hjúkrunarfræðinginn/heilbrigðisstarfsfólk sem tekur röntgenmyndina að þú notir kvenhormónauppbót, vegna þess að lyfið getur aukið þéttleika brjóstanna sem getur haft áhrif á niðurstöðu brjóstamyndatöku. Þar sem þéttleikinn í brjósti er aukinn, er ekki víst að allir hnútar greinist í brjóstamyndatöku.

Krabbamein í eggjastokkum

Eggjastokkakrabbamein er mjög sjaldgæft - mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni eingöngu eða samsettrar kvenhormónauppbótar með estrógeni-prógéstageni hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á eggjastokkakrabbameini.

Hættan á krabbameini í eggjastokkum er breytileg eftir aldri. Til dæmis hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem ekki nota kvenhormónauppbót, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með eggjastokkakrabbamein á 5 ára tímabili. Hjá konum sem hafa notað kvenhormónauppbót í 5 ár, verða u.þ.b. 3 tilfelli hjá hverjum 2.000 notendum (þ.e. u.þ.b. 1 viðbótartilfelli).

Áhrif kvenhormónauppbótar á hjarta- og æðakerfi

Blóðtappar í bláæðum (segamyndun)

Hættan á **blóðtappa í bláæðum** er u.þ.b. 1,3 til 3 sinnum meiri hjá þeim sem nota kvenhormónauppbót en hjá þeim sem nota hana ekki, sérstaklega fyrsta árið sem hún er notuð.

Blóðtappar geta verið alvarlegir, og ef blóðtappi berst til lungna getur það valdið brjóstverk, öndunarerfiðleikum, yfirliði og jafnvel dauða.

Meiri líkur eru á að fá blóðtappa í bláæðum eftir því sem þú eldist og einnig ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig. Láttu lækninn vita ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig:

- þú getur ekki gengið í lengri tíma vegna stórrar skurðaðgerðar, áverka eða veikinda (sjá einnig kafla 3, „Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð“)
- þú ert í mikilli yfirþyngd (BMI > 30 kg/m²)
- þú ert með röskun á blóðstorknun sem krefst langvarandi meðhöndlunar með lyfi sem kemur í veg fyrir myndun blóðtappa
- ef einhver náinn ættingi hefur fengið blóðtappa í fótlegg, lungu eða annað líffæri
- þú ert með rauða úlfa
- þú ert með krabbamein

Varðandi einkenni blóðtappa, sjá „Hætta skal notkun FYLREVVY og fara tafarlaust til læknis“.

Samanburður

Hjá konum á sextugsaldri sem ekki nota kvenhormónauppbót, er búist við að 4 til 7 af hverjum 1.000 konum, að meðaltali, fái blóðtappa í bláæð á 5 ára tímabili.

Hjá konum á sextugsaldri sem hafa notað kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni lengur en í 5 ár, verður fjöldi tilfella 9 til 12 af hverjum 1.000 notendum (þ.e. 5 viðbótartilfelli).

Hjá konum á sextugsaldri sem ekki eru með leg og hafa notað kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu lengur en í 5 ár, verður fjöldi tilfella 5 til 8 af hverjum 1.000 notendum (þ.e. 1 viðbótartilfelli).

Hjartasjúkdómur (hjartaáfall)

Engar vísbendingar eru um að kvenhormónauppbót komi í veg fyrir hjartaáfall.

Örlítið meiri líkur eru á að konur eldri en 60 ára sem nota kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni fái hjartasjúkdóm en þær sem ekki nota kvenhormónauppbót.

Konur sem ekki eru með leg og eru eingöngu á estrógenmeðferð eru ekki í aukinni hættu á að fá hjartasjúkdóm.

Heilaslag

Hættan á að fá heilaslag er u.þ.b. 1,5 sinnum meiri hjá þeim sem nota kvenhormónauppbót en hjá þeim sem nota ekki. Fjöldi viðbótartilfella af heilaslagi vegna notkunar kvenhormónauppbótar eykst með hækkandi aldri.

Samanburður

Hjá konum á sextugsaldri sem ekki nota kvenhormónauppbót, er búist við að 8 af hverjum 1.000 konum, að meðaltali, fái heilaslag á 5 ára tímabili. Hjá konum á sextugsaldri sem nota kvenhormónauppbót, verður fjöldi tilfella 11 af hverjum 1.000 notendum (þ.e. 3 viðbótartilfelli) á 5 ára tímabili.

Aðrir sjúkdómar

- Kvenhormónauppbót kemur ekki í veg fyrir minnistap. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á minnistapi hjá konum sem byrja að nota kvenhormónauppbót eftir 65 ára. Ráðfærðu þig við lækinn.

Börn og unglingar

Börn og unglingar eiga ekki að nota FYLREVVY.

Notkun annarra lyfja samhliða FYLREVVY

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal lyf sem fengin eru án lyfseðils, jurtalyf eða önnur náttúrulyf.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun einhverra kvenhormónauppbóta. Ekki er mikil hættu á milliverkun FYLREVVY við önnur lyf.

Hormónauppbót getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka:

- Lyf við lifrabólgu C veiru (eins og samsett meðferð ombitasvír/paritaprevír/ritonavír og dasabúvír með eða án ribavíríns, glecaprevír/pibrentasvír eða sofósbúvír/velpatasvír/voxilaprevír) geta valdið hækkunum á niðurstöðum úr prófum á lifrarstarfsemi (aukning á lifrarensíminu alanín amínótransferasa (ALAT)) hjá konum sem nota samsettar hormónagetnaðarvarnir sem innihalda etínýlestradíól. FYLREVVY inniheldur estetrol í stað etínýlestradíóls. Ekki er þekkt hvort hækkun á ALAT lifrarensíminu geti komið fram þegar FYLREVVY er notað í samsettri meðferð með lyfjum við lifrabólgu C veiru.

Rannsóknarstofupróf

Ef þú þarft að fara í blóðprufu skaltu láta lækinn eða heilbrigðisstarfsfólk sem tekur prufuna vita að þú notir FYLREVVY, vegna þess að lyfið getur haft áhrif á niðurstöður sumra prófa.

Notkun FYLREVVY með mat eða drykk

FYLREVVY má taka með eða án matar ásamt örlitlu vatni, ef þörf krefur.

Meðganga og brjóstgjöf

FYLREVVY er eingöngu ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf. Ef þú verður þunguð, skaltu hætta notkun FYLREVVY og hafa samband við lækinn.

Akstur og notkun véla

FYLREVVY hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

FYLREVVY inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á FYLREVVY

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn mun reyna að ávísa lægsta mögulega skammti til að meðhöndla einkennin í eins stuttan tíma og hægt er.

Nota skal FYLREVVY 18,9 mg hjá konum sem ekki eru með leg.

Ráðfærðu þig við lækinn ef þér finnst skammturinn vera of stór eða ekki nógu stór.

Taktu eina töflu á dag á u.þ.b. sama tíma hvern dag með örlytu vatni, ef þörf krefur.

Samfelld lyfjagjöf er ráðlögð.

Konur sem eru með heilbriggt leg geta fengið óreglulegar blæðingar úr leggöngum eða blettablæðingar (minnsta blæðing sem krefst í mesta lagi eins tíðatappa) meðan á notkun FYLREVVY stendur, aðallega fyrstu 3 mánuði meðferðar. Ráðfærðu þig við lækinn ef blæðingar eru viðvarandi eða miklar.

Ef þú ert enn með leg þarf að nota FYLREVVY samhliða prógestógeni samfelld samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki hefur verið greint frá neinum alvarlegum skaðlegum áhrifum af því að taka of margar töflur af FYLREVVY.

Ef teknar eru nokkrar töflur af FYLREVVY í einu gætir þú fundið fyrir ógleði, fengið verk neðarlega í kvið, verk í geirvörtur eða fengið uppköst eða blæðingu frá leggöngum.

Ef þú hefur tekið of margar töflur af FYLREVVY eða ef í ljós kemur að barn hefur tekið inn lyfið, skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ef gleymist að nota FYLREVVY

Ef gleymist að taka töflu á áætluðum tíma á að taka hana eins fljótt og hægt er. Ef meira en 12 klst. hafa liðið á ekki að taka töfluna sem gleymdist og taka á næstu töflu á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Þegar töflur gleymast aukast líkur á milliblaðingum eða blettablæðingum hjá konum með leg.

Ef hætt er að nota FYLREVVY

Hætta má notkun FYLREVVY hvenær sem er. Ráðfærðu þig við lækinn áður en hætt er að nota FYLREVVY.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð

Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð skaltu segja skurðlæknum frá því að þú notir FYLREVVY.

Hugsanlega þarftu að hætta notkun FYLREVVY 4 til 6 vikum fyrir skurðaðgerð til að minnka hættu á

blóðtappa (sjá kafla 2, „Blóðtappar í bláæðum“). Leitaðu ráða hjá læknum um hvenær þú mátt byrja aftur að nota FYLREVY.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Oftar hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum hjá konum sem nota kvenhormónauppbót en hjá konum sem nota ekki kvenhormónauppbót:

- brjóstakrabbamein
- óeðlilegur vöxtur eða krabbamein í legslímu (ofvöxtur legslímu eða legslímukrabbamein)
- eggjastokkakrabbamein
- blóðtappar í bláæðum í fótleggjum eða lungum (bláæðasegarek)
- hjartasjúkdómur
- heilaslag
- hugsanlegt minnistap ef notkun kvenhormónauppbótar hefst eftir 65 ára aldur.

Engin reynsla er af notkun kvenhormónauppbótar með estetróli.

Fyrir frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir, sjá kafla 2.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun FYLREVY:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blæðingar úr leggöngum
- þykkun legslímu

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sveppasýking í leggöngum (hvítsveppasýking)
- góðkynja vöxtur í legi (sléttvöðvaæxli í legi)
- sundl
- verkur neðarlega í kvið
- magaverkur
- uppþemba
- ógleði
- hægðatregða
- verkir í handleggjum og fótleggjum (verkir í útlimum)
- óeðlilegur vöxtur legslímu (óeðlileg frumufjölgun í legslímu)
- verkir í brjóstum
- eymsli í brjóstum
- verkir í geirvörtum
- samdrættir í legi
- útferð
- kláði í sköpum og leggöngum
- mikil þreyta (þróttleysi)
- þyngdaraukning

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hættulegir blóðtappar í bláæðum, t.d.:
 - í fótlegg eða fæti (segamyndun í djúpum bláæðum)
 - í lunga (þ.e. lungnasegarek)
- húðútbrot ásamt kláða (ofsakláði)
- ofþykkun legslímu (ofvöxtur legslímu)
- separ í legi

- vöxtur legslímu (legslímhúð) inn í vöðvalag legsins (legslímukirtla- og vöðvavilla)
- hnútur í brjóstum
- þrútin brjóst
- vökvafyllt blaðra á eggjastokkum (blaðra á eggjastokk)
- þroti í handleggjum og fótleggjum (útlægur bjúgur)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun annarra kvenhormónauppbóta:

- gallblöðrusjúkdómur
- ýmsir húðsjúkdómar:
 - mislitun húðar, sérstaklega í andliti eða hálsi, þekkt sem „þungunarflekkir“ (þungunarfreknur)
 - sársaukafullir rauðir hnúðar í húð (primlaroði)
 - útbrot með rauðleitum blettum sem líkjast skotskífu eða sárum (regnbogaroði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á FYLREVVY

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

FYLREVVY inniheldur

- Virka innihaldsefnið er estetról.

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 14,2 mg af estetróli (sem estetróleinhýdrat).

FYLREVVY 18,9 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 18,9 mg af estetróli (sem estetróleinhýdrat).

- Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: Laktósaeinhýdrat, natríumsterkjuglýkólat (sjá kafla 2, „FYLREVVY inniheldur laktósa og natríum“), máissterkja, póvídón K30, magnesíumsterat (E572).

Töfluhúð: Hýprómellósi (E464), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), talkúm (E553b), hert bómolía, títantvíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti FYLREVVY og pakkningastærðir

FYLREVVY 14,2 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuðu töflurnar eru appelsínugular, 6 mm í þvermál, kringlóttar, tvíkúptar með ígreypu merki sem líkist dropa á annarri hliðinni.

FYLREVV 18,9 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuðu töflurnar eru gular, 6 mm í þvermál, kringlóttar, tvíkúptar með ígreypu merki sem líkist dropa á annarri hliðinni.

FYLREVV kemur í gegnsæjum PVC/ál þynnum með 28 filmuhúðuðum töflum í öskju með geymsluhulstri.

Pakkningastærðir: 28, 84 eða 168 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Gedeon Richter Plc.

Gyömrói út 19-21.

1103 Budapest

Ungverjaland

Framleiðandi

Gedeon Richter Plc.

Gyömrói út 19-21

1103 Budapest

Ungverjaland

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.