

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten
FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 14,2 mg estetrol (als estetrolmonohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 42,9 mg lactosemonohydraat.

FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 18,9 mg estetrol (als estetrolmonohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 37,9 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten

De filmomhulde tablet is oranje, 6 mm in diameter, rond, biconvex met een druppelvormig reliëf aan één kant.

FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten

De filmomhulde tablet is geel, 6 mm in diameter, rond, biconvex met een druppelvormig reliëf aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsubstitutie therapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen zonder uterus (gehysterectomiseerd).

Hormoonsubstitutie therapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen met uterus (niet-gehysterectomiseerd) die minstens 12 maanden geen menstruatie hebben gehad.

4.2 Dosering en wijze van toediening

FYLREVVY is een product dat uitsluitend oestrogeen bevat.

Dosering

Er moet eenmaal per dag, ongeveer op hetzelfde tijdstip, één tablet oraal worden ingenomen, met of zonder voedsel, indien nodig, met een kleine hoeveelheid water.

Continue toediening wordt aanbevolen.

Voor het starten en voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste effectieve dosis voor de kortste duur worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

Vrouwen met een uterus

De behandeling dient te worden gestart met FYLREVVY 14,2 mg. Indien er onvoldoende respons is in de vorm van verlichting van symptomen, kan de dosis worden verhoogd tot FYLREVVY 18,9 mg.

Er dient continu een progestageen te worden toegevoegd dat is goedgekeurd voor combinatie met oestrogeentherapie.

Gehysterectomiseerde vrouwen

De dosis dient FYLREVVY 18,9 mg te zijn.

Tenzij er eerder een diagnose van endometriose werd gesteld, wordt het niet aanbevolen om een progestageen toe te dienen bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan.

Starten of wijzigen van behandeling

Bij vrouwen die geen HST gebruiken, of bij vrouwen die overstappen van een oestrogeenmonotherapie of van een continu gecombineerde HST, kan de behandeling op een willekeurige dag worden gestart. Bij vrouwen die overstappen van een cyclisch of sequentieel HST-regime, dient de behandeling te beginnen op de dag na voltooiing van het vorige regime.

Beheer van vergeten tabletten

Indien een tablet is vergeten, dient deze zo snel mogelijk te worden ingenomen. Indien meer dan 12 uur zijn verstreken, moet de behandeling worden voortgezet met de volgende tablet zonder de vergeten tablet in te nemen.

Het vergeten van tabletten kan de kans op doorbraakbloedingen of spotting bij vrouwen met een uterus vergroten.

Leverfunctiestoornis

Estetrol is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverfunctiestoornis zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.3).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Estetrol wordt niet aanbevolen bij vrouwen met een matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis.

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

Er is geen relevante toepassing van estetrol bij de pediatrische populatie voor de indicatie HST voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

Ouderen

Estetrol is niet onderzocht op veiligheid en werkzaamheid bij vrouwen die de behandeling starten op een leeftijd boven 65 jaar.

Voor deze populatie kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Bekende, vroegere of vermoedelijke borstkanker;
- Bekende, vroegere of vermoedelijke oestrogeenafhankelijke kwaadaardige tumoren (bijv. endometriumkanker);
- Niet-gediagnosticeerde genitale bloedingen;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;
- Eerdere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne-C-, proteïne-S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recente arteriële trombo-embolische ziekte (bijv. angina, myocardinfarct);
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet zijn teruggekeerd naar normaal;
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het percentage vaginaal bloedverlies bedroeg 66,8% en het percentage verstoord proliferatief endometrium 5,4% in de fase 3-hoofdstudie bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen die ten minste 12 maanden geen menstruatie hadden gehad, behandeld met estetrol 18,9 mg continu gecombineerd met progesteron (P4) 100 mg (zie ook rubriek 4.8). Hogere P4-doses of een ander progestageen dat is goedgekeurd voor toevoeging aan oestrogeentherapie kunnen worden gebruikt; er zijn echter geen gegevens beschikbaar over veiligheid en verdraagbaarheid bij combinaties met estetrol.

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag estetrol alleen worden gestart bij klachten die de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. In alle gevallen dient ten minste jaarlijks een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen plaats te vinden, en HST mag alleen worden voortgezet zolang het voordeel opweegt tegen het risico.

Het bewijs met betrekking tot de risico's van HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Vanwege het lage absolute risico bij jongere vrouwen kan de balans tussen voordelen en risico's voor deze groep echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/opvolging

Voordat HST wordt gestart of herstart, dient een volledige persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis te worden afgenomen. Het lichamelijk onderzoek (inclusief bekken- en borstonderzoek) moet worden afgestemd op deze voorgeschiedenis en op de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik. Tijdens de behandeling worden periodieke controles aanbevolen, met frequentie en aard aangepast aan de individuele vrouw. Vrouwen moeten worden geïnformeerd over welke veranderingen in hun borsten zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie 'Borstkanker' hieronder). Onderzoeken, waaronder geschikte beeldvormende technieken zoals mammografie, moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de gangbare screeningspraktijken, aangepast aan de klinische behoeften van de individuele patiënt.

Aandoeningen die toezicht vereisen

Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, eerder is opgetreden en/of verergerd tijdens zwangerschap of eerdere hormoonbehandeling, dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd. Er moet rekening mee worden gehouden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens behandeling met estetrol, in het bijzonder:

- Leiomyoom (baarmoederfibromen) of endometriose;
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder);
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijvoorbeeld erfelijkheid van de eerste graad bij borstkanker;
- Hypertensie;
- Leveraandoeningen (bijv. leveradenoom);
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire betrokkenheid;
- Cholelithiase;
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- Systemische lupus erythematosus;
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder);
- Epilepsie;
- Astma;
- Otosclerose.

Redenen voor het onmiddellijke stopzetten van therapie

De therapie moet worden stopgezet als er een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of achteruitgang van de leverfunctie;
- Significante stijging van de bloeddruk;
- Nieuwe aanvang van migraineachtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder neemt het risico op endometriumhyperplasie en carcinoom toe wanneer oestrogenen gedurende langere periode alleen worden toegediend. De gerapporteerde toename van het risico op endometriumkanker onder gebruikers die alleen oestrogenen gebruiken, varieert van 2 tot 12 keer hoger dan bij niet-gebruikers, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling kan het risico minstens 10 jaar verhoogd blijven.

De toevoeging van een progestageen in continue gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen voorkomt het overmatige risico dat gepaard gaat met HST met alleen oestrogenen.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen optreden in de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloeding of spotting na enige tijd van therapie optreedt, of doorgaat nadat de behandeling is stopgezet, moet de oorzaak worden onderzocht, waarvoor een endometriumbiopsie nodig kan zijn om endometriummaligniteit uit te sluiten.

Ongehinderde oestrogeenstimulatie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resterende haarden van endometriose. Daarom moet het toevoegen van progestagenen aan oestrogeenvervangende therapie worden overwogen bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan wegens endometriose, indien bekend is dat zij nog residuele endometriose hebben.

Borstkanker

Het totale bewijs toont een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die gecombineerde oestrogeen-progestageen- of alleen-oestrogeen-HST gebruiken, waarbij het risico afhankelijk is van de duur van de behandeling.

Alleen-oestrogeentherapie

De Women's Health Initiative (WHI)-studie vond geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen

zonder uterus die alleen-oestrogeen-HST gebruikten. Observationele studies hebben meestal een kleine toename in het risico op een borstkankerdiagnose gerapporteerd, aanzienlijk lager dan bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse toonden aan dat na het stoppen van de behandeling het extra risico in de loop van de tijd afneemt, en dat de tijd die nodig is om terug te keren naar het uitgangsniveau afhangt van de duur van het eerdere HST-gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kon het risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, vooral gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie, verhoogt de dichtheid van mammografische beelden, wat de radiologische detectie van borstkanker nadelig kan beïnvloeden.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom komt veel minder vaak voor dan borstkanker.

Epidemiologisch bewijs uit een grote meta-analyse suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die alleen-oestrogeen- of gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST gebruiken, dat merkbaar wordt binnen 5 jaar na start van de behandeling en na het stoppen geleidelijk afneemt.

Andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van gecombineerde HST mogelijk gepaard gaat met een vergelijkbaar of iets lager risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3-3 keer zo groot risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diepe veneuze trombose of longembolie. Het optreden van zo'n gebeurtenis is waarschijnlijker in het eerste jaar van HST dan later (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende trombofiele toestanden hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan dit risico vergroten. HST is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn onder andere het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote operaties, langdurige immobilisatie, obesitas (*body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m²), zwangerschap/postpartumperiode, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen worden genomen om VTE na een operatie te voorkomen. Als langdurige immobilisatie volgt na een electieve operatie, is het aanbevolen om de HST 4 tot 6 weken ervoor tijdelijk te stoppen. De behandeling mag niet worden hervat totdat de vrouw volledig gemobiliseerd is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads familielid met een trombose op jonge leeftijd, kan screening worden overwogen na zorgvuldige counseling over de beperkingen ervan (slechts een deel van de trombofiliedefecten wordt door screening opgespoord). Indien een trombofiliedefect wordt vastgesteld dat samenhangt met trombose bij familieleden, of indien het defect 'ernstig' is (bijvoorbeeld antitrombine-, proteïne-S- of proteïne-C-deficiënties of een combinatie van defecten), is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds chronisch anticoagulantia gebruiken, moet de baten-risicoverhouding van HST zorgvuldig worden overwogen.

Indien VTE optreedt na het starten van HST, moet het geneesmiddel worden gestaakt. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts zodra zij zich bewust zijn van mogelijke trombo-embolische symptomen (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, dyspneu).

Coronaire hartziekte (CAD)

Er is geen bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken voor bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CAD die gecombineerde oestrogeen-progestageen- of alleen-oestrogeen-HST kregen.

Alleen-oestrogeentherapie

Gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken tonen geen verhoogd risico op CAD bij vrouwen zonder uterus die alleen-oestrogeentherapie gebruikten.

Ischemische beroerte

Gecombineerde oestrogeen-progestageen- en alleen-oestrogeentherapie gaan gepaard met een tot 1,5-voudige toename van het risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd sinds de menopauze. Aangezien het basisrisico op beroerte echter sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het totale risico op beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, toe met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, en daarom moeten patiënten met hart- of nierproblemen zorgvuldig worden geobserveerd.

Vrouwen met bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens oestrogeenvervangings- of hormoonvervangingstherapie, aangezien zeldzame gevallen van grote toename van plasmatriglyceriden die leiden tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij oestrogeentherapie bij deze aandoening.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

Oestrogenen verhogen de concentratie van thyroïdbindende globuline (TBG), wat leidt tot een verhoogde circulerende totale hoeveelheid schildklierhormoon, gemeten als concentraties proteïnegebonden jodium (PBI), thyroxine (T4) (via kolom- of radio-immunoassay) of trijodothyronine (T3) (via radio-immunoassay). De T3-harsopname is verlaagd, wat de verhoogde TBG weerspiegelt. De concentraties van vrij T4 en vrij T3 blijven onveranderd. Andere bindingsproteïnen kunnen in het serum verhoogd zijn, zoals corticoïdbindende globuline (CBG) en sekshormoonbindende globuline (SHBG), wat respectievelijk leidt tot verhoogde circulerende corticosteroiden en geslachtssteroiden. De concentraties van vrije of biologisch actieve hormonen blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die starten met continue gecombineerde of alleen-oestrogeen-HST na de leeftijd van 65 jaar.

Alanineaminotransferase (ALAT)-verhogingen

Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten die werden behandeld voor hepatitis C-virus (HCV)-infecties met het combinatie regime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen ALAT-stijgingen van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) significant vaker voor bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinylestradiol bevatten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (*combined hormonal contraceptives*, CHC's). Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-stijgingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen dan ethinylestradiol bevatten, zoals estradiol, in combinatie met

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, hadden een frequentie van ALAT-stijgingen vergelijkbaar met die van vrouwen die geen oestrogenen gebruikten. Vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is echter voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatieregimes: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Zie rubriek 4.5.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op estetrol

Estetrol wordt voornamelijk geglucuroniseerd door het enzym UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7. Er werd geen klinisch relevante interactie waargenomen met estetrol en de sterke UGT-remmer valproïnezuur.

Cytochroom P450 (CYP450)-enzymen spelen geen grote rol in de stofwisseling van estetrol. Een interactie van estetrol met stoffen waarvan bekend is dat ze CYP450-enzymen induceren of remmen, is daarom onwaarschijnlijk.

Effecten van estetrol op andere geneesmiddelen

Op basis van *in-vitro*-inhibitiestudies is een interactie van estetrol met het metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken met het HCV-combinatieregime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen ALAT-stijgingen van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinylestradiol bevatten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Daarnaast werden ook bij behandeling met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-stijgingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten.

Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen dan ethinylestradiol bevatten, zoals estradiol, in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, hadden een frequentie van ALAT-stijgingen vergelijkbaar met die van vrouwen die geen oestrogenen gebruikten. Vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is echter voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatieregimes: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

FYLREVY is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als er zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Afgaande op ervaring met dieren kunnen schadelijke effecten door hormonale werking van de werkzame stof niet worden uitgesloten.

De resultaten van de meeste epidemiologische studies tot nu toe die relevant zijn voor onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen, duiden niet op teratogene of foetotoxische effecten.

Borstvoeding

FYLREVVY is niet geïndiceerd tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

FYLREVVY is niet geïndiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

FYLREVVY heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij niet-gehysterectomiseerde postmenopauzale vrouwen die ten minste 12 maanden geen menstruatie hadden gehad, behandeld met estetrol in combinatie met progesteron, waren endometriumverdikking (> 4 mm, 71,3%), vaginale bloeding (66,8%) en verstoord proliferatief endometrium (*disordered proliferative endometrium*, DPE) (5,4%). De andere meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij vrouwen met of zonder uterus waren borstgevoeligheid (8,7%) en borstpijn (5,6%). Afgezien van uterusgerelateerde bijwerkingen was er geen verschil in het veiligheidsprofiel tussen vrouwen met of zonder uterus.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van estetrol werd beoordeeld in één fase 2- en twee fase 3-onderzoeken (Studie 1 en Studie 2) waarin 2.606 postmenopauzale vrouwen werden geïnccludeerd (1.290 werden behandeld met estetrol 14,2 mg of 18,9 mg alleen, 463 met placebo en 853 die ten minste 12 maanden geen menstruatie hadden gehad, werden behandeld met estetrol 18,9 mg continu gecombineerd met P4 100 mg).

Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken werden waargenomen, zijn weergegeven in [tabel 1](#) en geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vulvovaginale candidiasis	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Uterien leiomyoom	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid	
Bloedvataandoeningen			Veneuze tromboembolie
Maagdarmstelselaandoeningen		Pijn in de onderbuik ^a , Buikpijn,	

		Buikdistensie, Misselijkheid, Constipatie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in de ledematen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding ^b , Endometrium- verdikking	Verstoord proliferatief endometrium, Borstpijn, Borstgevoeligheid, Tepelpijn, Baarmoederspasmie, Vaginale afscheiding, Vulvovaginale pruritus	Endometrium- hyperplasie, Endometrium- poliep ^c , Adenomyose, Borstmassa ^d , Borstzwellings ^e , Ovariumcyste
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Perifere zwelling
Onderzoeken		Gewicht toegenomen	

^a Omvat bekkenpijn

^b Omvat uteriene bloeding en intermenstrueel bloedverlies

^c Omvat cervixpoliep en uteriene poliep

^d Omvat phyllodestumor, borstcyste, afwijkende borstscan

^e Omvat borstvergroting, borststuwings

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Risico op borstkanker

- Er wordt een tot tweemaal verhoogd risico op een borstkankerdiagnose gemeld bij vrouwen die gedurende meer dan 5 jaar een gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie gebruiken.
- Het verhoogde risico bij gebruiksters van alleen-oestrogeentherapie is lager dan dat bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties.
- De mate van risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).
- Schattingen van het absolute risico, gebaseerd op de resultaten van het grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies, worden gepresenteerd.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start van HST (jaren)	Incidentie per 1.000 nooit-gebruikers van HST over een periode van 5 jaar (50 t/m 54 jaar)*	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruikers na 5 jaar
Alleen oestrogeen HST			
50	13,3	1,2	2,7
Gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50	13,3	1,6	8,0

*Afkomstig van de basisincidentiecijfers in Engeland in 2015 bij vrouwen met BMI = 27 (kg/m²)

Opmerking: Omdat de achtergrondincidentie van borstkanker per EU-land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker evenredig veranderen.

Geschat extra risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start van HST (jaren)	Incidentie per 1.000 nooit-gebruikers van HST over een periode van 10 jaar (50 t/m 59 jaar)*	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruikers na 10 jaar
Alleen oestrogeen HST			
50	26,6	1,3	7,1
Gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50	26,6	1,8	20,8

*Afkomstig van de basisincidentiecijfers in Engeland in 2015 bij vrouwen met BMI = 27 (kg/m²)
Opmerking: Omdat de achtergrondincidentie van borstkanker per EU-land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker evenredig veranderen.

Amerikaanse WHI-studies - extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Risicoratio & 95%-BI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%-BI)
CEE alleen oestrogeen			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA oestrogeen & progestageen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* WHI-studie bij vrouwen zonder baarmoeder, die geen verhoogd risico op borstkanker liet zien

‡ Wanneer de analyse beperkt bleef tot vrouwen die vóór het onderzoek geen HST hadden gebruikt, was er geen verhoogd risico zichtbaar gedurende de eerste 5 jaar van de behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruikers.

Risico op endometriumcarcinoom

- Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op de 1.000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een baarmoeder wordt het gebruik van alleen-oestrogeen-HST niet aanbevolen omdat dit het risico op baarmoederkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het alleen-oestrogeengebruik en de oestrogeendosis varieerde de toename van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies van 5 tot 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen tussen 50 en 65 jaar.

Het toevoegen van een progestageen aan alleen-oestrogeentherapie gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de *Million Women Study* leidde het gebruik van vijf jaar gecombineerde (sequentiële of continue) HST niet tot een verhoogd risico op endometriumcarcinoom (RR van 1,0 (0,8—1,2)).

Ovariumcarcinoom

Het gebruik van alleen-oestrogeen- of gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op een ovariumcarcinoomdiagnose (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies rapporteerde een verhoogd risico op ovariumcarcinoom bij vrouwen die op dat moment HST gebruikten, vergeleken met vrouwen die nooit HST hadden gebruikt (RR 1,43; 95%-BI 1,31—1,56). Voor vrouwen van 50 t/m 54 jaar die gedurende 5 jaar HST gebruiken, resulteert dit in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 t/m 54 jaar die geen HST gebruiken, zullen ongeveer 2 vrouwen per 2.000 in een periode van 5 jaar een ovariumcarcinoomdiagnose krijgen.

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

HST gaat gepaard met een 1,3- tot 3-voudig verhoogd relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. Het optreden van een dergelijk voorval is waarschijnlijker in het eerste jaar van HST-gebruik (zie rubriek 4.4). Resultaten van de *Women's Health Initiative (WHI)*-studies worden gepresenteerd:

WHI-studies - Extra risico op VTE na 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Risicoratio & 95%-BI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruikers
Oraal oestrogeen alleen*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oraal gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Onderzoek bij vrouwen zonder baarmoeder

Risico op coronaire hartziekte

- Het risico op coronaire hartziekte is licht verhoogd bij gebruikers van gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST boven de 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemische beroerte

- Het gebruik van alleen-oestrogeen- en oestrogeen + progestageen-therapie gaat gepaard met een tot 1,5 keer zo hoog relatief risico op ischemische beroerte. Het risico op een hemorragische beroerte is niet verhoogd tijdens het gebruik van HST.
- Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur, maar omdat het basisrisico sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totale risico op beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met de leeftijd, zie rubriek 4.4.

WHI-studies gecombineerd - Extra risico op ischemische beroerte* over 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Risicoratio & 95%-BI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering van oestrogeenbevattende producten kunnen misselijkheid, braken, borstgevoeligheid, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoedheid omvatten, en er kan onttrekkingsbloeding optreden. Op basis van studies met een enkele dosis van 94,4 mg en meerdere doses van 37,8 mg estetrol kunnen ook symptomen als tepelgevoeligheid en bekkenpijn optreden. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar; de behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, enkelvoudig, ATC-code: G03CA10

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel, synthetisch estetrol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen estetrol dat tijdens de zwangerschap door de menselijke foetale lever wordt geproduceerd.

Estetrol vangt het verlies van oestrogeenproductie bij vrouwen in de menopauze op en verlicht menopauzale symptomen, waaronder vasomotorische symptomen (VMS).

Informatie over klinische onderzoeken

De klinische werkzaamheid en veiligheid van estetrol 14,2 mg en estetrol 18,9 mg werden beoordeeld in twee multicentrische fase 3-onderzoeken (Studie 1 en Studie 2). Beide onderzoeken bestonden uit twee delen: Deel 1 (gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd) richtte zich voornamelijk op werkzaamheid en Deel 2 (open-label, enkelarmig) op veiligheid.

Verlichting van oestrogeendeficiëntiesymptomen

De werkzaamheid van estetrol voor de verlichting van vasomotorische symptomen (VMS) werd geëvalueerd bij postmenopauzale vrouwen met matig ernstige tot ernstige VMS in Deel 1 van Studie 1 en Studie 2. In totaal werden 628 vrouwen zonder uterus (van wie 419 behandeld met estetrol 14,2 mg of 18,9 mg en 209 met placebo) en 591 vrouwen met uterus (van wie 392 behandeld met estetrol 14,2 mg of 18,9 mg en 199 met placebo) gerandomiseerd.

De vier coprimaire werkzaamheidseindpunten voor beide onderzoeken waren de verandering ten opzichte van baseline in de wekelijkse frequentie en gemiddelde ernst van matig ernstige tot ernstige VMS na 4 weken en 12 weken.

Verlichting van menopauzale symptomen trad op tijdens de eerste paar weken van behandeling en bleef behouden gedurende de gehele behandelperiode.

In beide klinische hoofdonderzoeken, waarin vrouwen met en zonder uterus (die ten minste 12 maanden geen menstruatie hadden gehad) waren geïnccludeerd, lieten eenmaal daagse orale doses van estetrol 14,2 mg en estetrol 18,9 mg een statistisch significante vermindering zien in de wekelijkse frequentie van matig ernstige tot ernstige VMS na 4 weken vergeleken met placebo. Deze statistisch significante vermindering bleef behouden na 12 weken behandeling.

Eenmaal daagse orale doses van estetrol 18,9 mg toonden een statistisch significante vermindering in de ernst van matig ernstige tot ernstige VMS na 4 en 12 weken vergeleken met placebo. Een statistisch significante vermindering in VMS-ernst werd ook waargenomen met estetrol 14,2 mg op beide tijdstippen in Studie 1, maar niet in Studie 2.

Resultaten (*post-hoc*-analyses) van de verandering in wekelijkse frequentie en gemiddelde ernst van matig ernstige tot ernstige VMS uit Studie 1 Deel 1 en Studie 2 Deel 1 worden gepresenteerd in tabel 2 voor estetrol 14,2 mg en tabel 3 voor estetrol 18,9 mg.

Tabel 2: Effect van estetrol 14,2 mg op de wekelijkse frequentie en gemiddelde ernst van matig ernstige tot ernstige VMS in week 4 en week 12 – Niet-gehysterectomiseerde vrouwen die minstens 12 maanden geen menstruatie hadden gehad en gehysterectomiseerde vrouwen (Studie 1, Deel 1 en Studie 2, Deel 1)

Parameter	Studie 1, Deel 1		Studie 2, Deel 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
Frequentie van VMS				

Baseline				
Gemiddelde (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Verandering ten opzichte van baseline tot week 4				
LS-gemiddelde (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95%-BI	(-20,64; -1,65)	-	(-18,36; -1,05)	-
p-waarde versus placebo	0,0181	-	0,0249	-
Verandering ten opzichte van baseline tot week 12				
LS-gemiddelde (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95%-BI	(-27,41; -7,64)	-	(-22,26; -4,38)	-
p-waarde versus placebo	0,0002	-	0,0020	-
Ernst van VMS				
Baseline				
Gemiddelde (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Verandering ten opzichte van baseline tot week 4				
LS-gemiddelde (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95%-BI	(-0,51; -0,06)	-	(-0,28; 0,12)	-
p-waarde versus placebo	0,0096	-	0,5901	-
Verandering ten opzichte van baseline tot week 12				
LS-gemiddelde (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95%-BI	(-0,78; -0,30)	-	(-0,25; 0,17)	-
p-waarde versus placebo	<0,0001	-	0,8533	-

BI: betrouwbaarheidsinterval, LS-gemiddelde: verandering in *least squares*-gemiddelde ten opzichte van baseline, geschat met een MMRM-model; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*, SD: standaarddeviatie, SE: standaardfout

Tabel 3: Effect van estetrol 18,9 mg op de wekelijkse frequentie en gemiddelde ernst van matig ernstige tot ernstige VMS in week 4 en week 12 – Niet-gehysterectomiseerde vrouwen die minstens 12 maanden geen menstruatie hadden gehad en gehysterectomiseerde vrouwen (Studie 1, Deel 1 en Studie 2, Deel 1)

Parameter	Studie 1, Deel 1		Studie 2, Deel 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
Frequentie van VMS				
Baseline				
Gemiddelde (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Verandering ten opzichte van baseline tot week 4				
LS-gemiddelde (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95%-BI	(-25,60; -6,96)	-	(-19,04; -1,85)	-
p-waarde versus placebo	0,0002	-	0,0138	-
Verandering ten opzichte van baseline tot week 12				

LS-gemiddelde (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% BI	(-32,39; -12,92)	-	(-24,51; -6,67)	-
p-waarde versus placebo	<0,0001	-	0,0002	-
Ernst van VMS				
Baseline				
Gemiddelde (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Verandering ten opzichte van baseline tot week 4				
LS-gemiddelde (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95%-BI	(-0,55; -0,10)	-	(-0,46; -0,06)	-
p-waarde versus placebo	0,0022	-	0,0075	-
Verandering ten opzichte van baseline tot week 12				
LS-gemiddelde (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Vershil in LS-gemiddelde versus placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95%-BI	(-0,89; -0,42)	-	(-0,64; -0,22)	-
p-waarde versus placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

BI: betrouwbaarheidsinterval, LS-gemiddelde: verandering in *least squares*-gemiddelde ten opzichte van baseline, geschat met een MMRM-model; MMRM: *Mixed-effects Model for Repeated Measures*, SD: standaarddeviatie, SE: standaardfout

Endometriumveiligheid

De endometriumveiligheid van estetrol 18,9 mg, continu gecombineerd met P4 100 mg, werd geëvalueerd bij 346 niet-gehysterectomiseerde postmenopauzale vrouwen in een open-label onderzoek van 1 jaar (Studie 1 Deel 2), van wie 325 een beoordeelbare endometriumbiopsie hadden na 1 jaar. In de subpopulatie van vrouwen die minstens 12 maanden geen menstruatie hadden gehad, werd endometriumveiligheid geëvalueerd bij 316 vrouwen, van wie 298 een beoordeelbare endometriumbiopsie hadden na 1 jaar.

Tijdens het klinisch onderzoek toonden de beoordelingen van de endometriumbiopsen, genomen na 12 maanden of bij vroegtijdige stopzetting van de studie, 1 geval van endometriumhyperplasie zonder atypie, geen geval van endometriumhyperplasie met atypie en geen endometriumcarcinoom (N=1/325, 0,3%; tweezijdig 95%-BI: 0,0 - 1,7%). In de *post-hoc*-analyse van de subpopulatie van niet-gehysterectomiseerde vrouwen die minstens 12 maanden geen menstruatie hadden gehad (n=298), was de puntschatting 0,3% (tweezijdig 95%-BI: 0,0 - 1,9%).

Bloedingspatronen

In Studie 1 Deel 2 kregen 853 niet-gehysterectomiseerde vrouwen die minstens 12 maanden geen menstruatie hadden gehad, estetrol 18,9 mg met P4 100 mg continu gedurende maximaal 53 weken. Afwezigheid van bloeding of spotting werd waargenomen bij 37,8% van de vrouwen tijdens maanden 10-12 van de behandeling. Bloeding en/of spotting trad op bij 77,2% van de vrouwen tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en bij 62,2% tijdens maanden 10-12 van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Estetrol wordt na inname snel geabsorbeerd. Na inname van estetrol in tabletvorm in doses van 14,2 mg en 18,9 mg worden gemiddelde piekplasmaspiegels van respectievelijk 17,9 ng/ml en 17,3–20,75 ng/ml bereikt 0,47–0,63 uur na eenmalige inname. De mate van blootstelling aan estetrol is vergelijkbaar, ongeacht voedselinname. De maximale waargenomen plasmaspiegel (C_{max}) van estetrol wordt na voedselinname met ongeveer 50% verlaagd. De piekconcentratie van estetrol wordt sneller

bereikt in nuchtere toestand dan in gevoede toestand (mediane tijd tot maximale waargenomen plasmaspiegel (T_{max}) 0,5 uur in nuchtere toestand versus 1 uur in gevoede toestand).

Op basis van resultaten van de massabalansstudie werd de biologische beschikbaarheid van estetrol geschat op minimaal 69%.

Na meervoudige doses van estetrol 14,2 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen bedraagt de mediane $T_{max,ss}$ ongeveer 0,5 uur. *Steady state* wordt bereikt na 6 tot 8 dagen. In *steady state* zijn de C_{max} , de gemiddelde concentratie en de minimale concentratie (dalspiegel) respectievelijk 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml en 1,42 ng/ml.

Na meervoudige doses van estetrol 18,9 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen bedraagt de mediane $T_{max,ss}$ ongeveer 0,5 uur. *Steady state* wordt bereikt na 6 tot 8 dagen. In *steady state* zijn de C_{max} , de gemiddelde concentratie en de minimale concentratie (dalspiegel) respectievelijk 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml en 1,59 ng/ml.

Distributie

De farmacokinetiek van estetrol wordt gekenmerkt door een snelle distributiefase; het wordt verdeeld en waarschijnlijk opnieuw geabsorbeerd via enterohepatische kringloop tijdens de eerste 18 uur na orale inname. Het verdelingsvolume, bepaald na orale toediening van een enkele dosis van 14,2 mg, was hoog, wat erop wijst dat estetrol wijd verspreid is in weefsels.

Estetrol bindt niet aan SHBG. Estetrol vertoont een matig sterke binding aan humane plasma-eiwitten (45,5 tot 50,4%). Estetrol is gelijk verdeeld tussen rode bloedcellen en plasma.

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat estetrol een substraat is van P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP)-transporters. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de activiteit van P-gp en BCRP beïnvloeden, zal echter waarschijnlijk niet leiden tot een klinisch relevante geneesmiddelinteractie met estetrol.

Biotransformatie

Na orale toediening ondergaat estetrol uitgebreid fase 2-metabolisme tot glucuronide- en sulfaatconjugaten. De twee belangrijkste metabolieten, estetrol-3-glucuronide en estetrol-16-glucuronide, hebben verwaarloosbare oestrogene activiteit. UGT2B7 is het dominante UGT-isoform dat betrokken is bij de biotransformatie van estetrol naar een direct glucuronide. Estetrol ondergaat sulfatering, voornamelijk door specifieke oestrogensulfotransferase (SULT1E1).

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van estetrol bedraagt ongeveer 24 uur, zowel na eenmalige toediening als onder *steady-state*condities.

Na toediening van een enkele orale oplossing van 15 mg [^{14}C]-estetrol werd ongeveer 69% van de totale teruggevonden radioactiviteit gedetecteerd in urine en 21,9% in feces.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaspiegels van estetrol vertonen geen relevante afwijking van dosisproportionaliteit binnen een dosisbereik van 4,7 mg tot 94,4 mg (eenmalige toediening).

Steady-statecondities

Steady state wordt bereikt na 6 tot 8 dagen. Na herhaalde orale toediening eenmaal daags van estetrol 14,2 mg of 18,9 mg worden de maximale plasmaspiegels van estetrol respectievelijk ongeveer 16,69 ng/ml en 19,60 ng/ml bereikt, 0,18–2 uur na toediening. De gemiddelde plasmaspiegels

bedragen respectievelijk 3,08 ng/ml en 3,50 ng/ml. De accumulatie is zeer beperkt, met een dagelijkse oppervlakte onder de curve (AUC) in *steady state* die 60% groter is dan na een enkele dosis, en zonder waargenomen toename in C_{max} .

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Er werd een studie uitgevoerd met een eenmalige orale dosis estetrol 18,9 mg bij vrouwelijke proefpersonen met een normale leverfunctie, een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A), een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

De resultaten tonen aan dat de C_{max} - en AUC_{inf} -ratio's voor estetrol respectievelijk ongeveer 1,7-voudig en 1,1-voudig waren bij een lichte leverfunctiestoornis versus een normale leverfunctie, ongeveer 1,9-voudig en 1-voudig bij een matig ernstige leverfunctiestoornis versus een normale leverfunctie, en ongeveer 5,4-voudig en 1,9-voudig bij een ernstige leverfunctiestoornis versus een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Er werd een studie uitgevoerd om het effect van nierziekte op de farmacokinetiek van estetrol te evalueren met een eenmalige orale dosis estetrol 18,9 mg bij vrouwelijke proefpersonen met een normale nierfunctie, een lichte nierfunctiestoornis (absolute glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <90 tot ≥ 60 ml/min), een matig ernstige nierfunctiestoornis (GFR <60 tot ≥ 30 ml/min) en een ernstige nierfunctiestoornis (GFR <30 ml/min).

De C_{max} - en AUC_{inf} -waarden voor estetrol waren respectievelijk ongeveer 1,1-voudig en 1,7-voudig bij een lichte nierfunctiestoornis versus een normale nierfunctie; ongeveer 1,8-voudig en 2,3-voudig bij een matig ernstige nierfunctiestoornis versus een normale nierfunctie; en ongeveer 1,5-voudig en 2,3-voudig bij een ernstige nierfunctiestoornis versus een normale nierfunctie.

De renale klaring (CL_r) was verminderd met 20% in de groep met een lichte nierfunctiestoornis, 40% in de groep met een matig ernstige nierfunctiestoornis en 71% in de groep met een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met de groep met een normale nierfunctie.

De studieresultaten wijzen erop dat de toename van de plasmablootstelling aan estetrol in proefpersonen met een matig ernstige en een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie klinisch relevant kan zijn (zie rubriek 4.2).

Andere speciale populaties

Etnische groepen

Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van estetrol tussen Japanse en Kaukasische vrouwen na toediening van een eenmalige dosis van 14,2 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering met estetrol hebben verwachte oestrogene effecten aangetoond.

In het bijzonder hebben reproductietoxiciteitsstudies embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren aangetoond, die als soortspecifiek worden beschouwd.

Estetrol wordt niet als genotoxisch beschouwd. Het is echter bekend dat geslachtssteroïden door hun hormonale werking de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

Milieurisicobeoordelingsstudies (*Environmental Risk Assessment*, ERA) hebben aangetoond dat estetrol een risico kan vormen voor het aquatische milieu en voor het grondwatercompartiment.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Maïszetmeel
Povidon K30
Magnesiumstearaat (E572)

Tabletomhulling

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talk (E553b)
Katoenzaadolie, gehydrogeneerd
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/aluminium blisterverpakking met 28 filmomhulde tabletten in een doos met een opbergetui.

Verpakkingsgrootten

28, 84 of 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een milieurisico vormen (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.

1103 Boedapest
Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

FYLREVY 14,2 mg filmomhulde tabletten

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18,9 mg filmomhulde tabletten

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Boedapest
Hongarije

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten
estetrol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 14,2 mg estetrol (als estetrolmonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Boedapest
Hongarije

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FYLREVVY 14,2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten
estetrol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE OPBERGETUI WORDEN VERMELD

OPBERGETUI

Fylrevy

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten
estetrol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 18,9 mg estetrol (als estetrolmonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Boedapest
Hongarije

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FYLREVVY 18,9 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten
estetrol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE OPBERGETUI WORDEN VERMELD

OPBERGETUI

Fylrevy

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor gebruiker

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten

FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten

estetrol

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is FYLREVVY en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is FYLREVVY en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

FYLREVVY is een hormoonvervangende therapie (HVT). Het bevat het natuurlijke oestrogeenhormoon estetrol. FYLREVVY wordt gebruikt bij:

- vrouwen na de laatste menstruatie (postmenopauzaal) die hun baarmoeder (uterus) hebben laten verwijderen (hysterectomie), en
- postmenopauzale vrouwen met een intacte baarmoeder (geen hysterectomie) en die al minimaal 12 maanden geen natuurlijke menstruatie meer hebben gehad.

Verminderen van klachten na de overgang (menopauze)

Tijdens de menopauze neemt de hoeveelheid oestrogeen die het lichaam van een vrouw aanmaakt af. Dit kan klachten veroorzaken zoals opvliegers (plotselinge warmte in gezicht, hals en borst). FYLREVVY vermindert deze klachten na de menopauze. U krijgt FYLREVVY alleen voorgeschreven als uw klachten uw dagelijks leven erg verstoren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Medische voorgeschiedenis en regelmatige controles

Het gebruik van hormoonvervangende therapie (HVT) brengt risico's met zich mee. Deze moeten worden afgewogen voordat u beslist om te starten of door te gaan met de behandeling.

Er is beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen met een vroegtijdige menopauze (door uitval van de eierstokken of een operatie). Als u een vroegtijdige menopauze heeft, kunnen de risico's van HVT anders zijn. Bespreek dit met uw arts.

Voordat u start (of opnieuw start) met HVT, zal uw arts vragen naar uw eigen medische voorgeschiedenis en die van uw familie. Mogelijk voert uw arts een lichamelijk onderzoek uit. Dit kan een borstonderzoek en/of een inwendig onderzoek zijn, als nodig.

Ga regelmatig op controle bij uw arts (minimaal 1 keer per jaar) tijdens de behandeling met FYLREVVY. Bespreek tijdens deze controles de voordelen en risico's van het doorgaan met FYLREVVY.

Volg ook de adviezen van uw arts voor regelmatige borstonderzoeken.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Als één van de situaties hieronder voor u geldt. Als u niet zeker bent, praat dan met uw arts voordat u FYLREVVY inneemt.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor **estetrol** of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u borstkanker heeft of ooit heeft gehad, of als er een vermoeden is dat u dit heeft;
- als u kanker heeft die gevoelig is voor oestrogenen, zoals kanker van het baarmoederslijmvlies (endometrium), of als er een vermoeden is dat u dit heeft;
- als u onverklaarbare bloedingen uit de vagina heeft;
- als u een ongewone verdikking van het baarmoederslijmvlies heeft die niet wordt behandeld;
- als u een bloedpropje in een ader (trombose) heeft of ooit heeft gehad, zoals in de benen (diepe veneuze trombose) of in de longen (longembolie);
- als u een probleem met de bloedstolling heeft (zoals te weinig proteïne C, proteïne S of antitrombine);
- als u een ziekte heeft of recent heeft gehad die wordt veroorzaakt door bloedpropjes in de slagaders, zoals een hartaanval, beroerte of angina pectoris;
- als u een leverziekte heeft of ooit heeft gehad en de tests van uw leverfunctie nog niet weer normaal zijn;
- als u een zeldzame erfelijke bloedziekte heeft die “porfyrie” wordt genoemd.

Als u één van deze ziektes voor het eerst krijgt tijdens het gebruik van FYLREVVY, stop dan direct met het innemen en bespreek dit direct met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Vertel het uw arts als u ooit één van de volgende ziektes heeft gehad voordat u met de behandeling start, omdat deze tijdens het gebruik van FYLREVVY kunnen terugkomen of erger kunnen worden. In dat geval moet u vaker op controle komen bij uw arts:

- vleesbomen (fibromen) in uw baarmoeder;
- groei van baarmoederslijmvlies buiten de baarmoeder (endometriose) of een voorgeschiedenis van te sterk groeien van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie);
- verhoogd risico op het krijgen van bloedpropjes (zie “Bloedpropjes in een ader (trombose)”);
- verhoogd risico op het krijgen van een kanker die gevoelig is voor oestrogeen (bijvoorbeeld als uw moeder, zus of grootmoeder borstkanker heeft gehad);
- hoge bloeddruk;
- een leveraandoening, zoals een goedaardige levertumor;
- suikerziekte (diabetes);
- galstenen;
- migraine of ernstige hoofdpijn;
- een auto-immuunziekte die meerdere organen beschadigt (systemische lupus erythematosus, SLE);
- epilepsie;
- astma;
- een aandoening van het trommelvlies en het gehoor (otosclerose);
- een erg hoge hoeveelheid vet in uw bloed (triglyceriden);

- vochtophoping door hart- of nierproblemen;
- erfelijk of verworven angio-oedeem.

Stop onmiddellijk met het innemen van FYLREVVY en neem contact op met een arts

als u één van de volgende klachten krijgt tijdens het gebruik van HVT:

- één van de aandoeningen genoemd in de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’;
- geelverkleuring van uw huid of het oogwit (geelzucht). Dit kan wijzen op een leveraandoening;
- een gezwollen gezicht, tong en/of keel en/of slikproblemen of netelroos, samen met problemen met ademen (dit kan wijzen op angio-oedeem);
- een sterke stijging van uw bloeddruk (klachten kunnen zijn: hoofdpijn, moe zijn, duizelig zijn);
- migraineachtige hoofdpijn die u voor het eerst heeft;
- als u zwanger wordt;
- als u klachten van een bloedpropje opmerkt, zoals:
 - o pijnlijke zwelling en rood worden van de benen;
 - o plotselinge pijn op de borst;
 - o ademhalingsmoeilijkheden

Voor meer informatie, zie “Bloedpropjes in een ader (trombose)”.

Let op: FYLREVVY is geen middel dat zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptiemiddel). Als uw laatste menstruatie minder dan 12 maanden geleden is of als u jonger bent dan 50 jaar, kan het nodig zijn om aanvullende anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen. Vraag uw arts om advies.

HVT en kanker

Sterkere verdikking van het baarmoederslijmvlies dan normaal (endometriumhyperplasie) en kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker)

Het gebruik van een HVT met alleen oestrogenen verhoogt het risico op een sterkere verdikking van het baarmoederslijmvlies dan normaal (endometriumhyperplasie) en op kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker).

Het toevoegen van een progestageen naast het oestrogeen voor minstens 12 dagen van elke cyclus van 28 dagen beschermt tegen dit extra risico. Daarom zal uw arts een progestageen apart voorschrijven als u uw baarmoeder nog heeft. Als uw baarmoeder is verwijderd (hysterectomie), bespreek dan met uw arts of u dit geneesmiddel veilig kunt gebruiken zonder progestageen.

Bij vrouwen die hun baarmoeder nog hebben en geen HVT gebruiken, krijgen gemiddeld 5 op 1.000 vrouwen tussen 50 en 65 jaar endometriumkanker.

Bij vrouwen van 50 tot 65 jaar die hun baarmoeder nog hebben en HVT met alleen oestrogenen gebruiken, krijgen tussen 10 en 60 op 1.000 vrouwen endometriumkanker (dat wil zeggen tussen 5 en 55 extra gevallen), afhankelijk van de dosis en de duur van het gebruik.

FYLREVVY bevat een hogere dosis oestrogenen dan andere HVT-producten met alleen oestrogenen. Het risico op endometriumkanker bij gebruik samen met een progestageen is niet bekend.

Borstkanker

Uit onderzoek blijkt dat het gebruik van een gecombineerde HVT (oestrogeen + progestageen) of een HVT met alleen oestrogenen het risico op borstkanker verhoogt. Hoe langer u HVT gebruikt, hoe groter het extra risico. Dit verhoogde risico wordt merkbaar binnen 3 jaar na het starten van de behandeling. Na het stoppen van HVT neemt het extra risico langzaam weer af, maar het kan 10 jaar of langer aanhouden als u HVT meer dan 5 jaar heeft gebruikt.

Vergelijking

Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HVT gebruiken, krijgen gemiddeld 13 tot 17 op 1.000 vrouwen borstkanker in een periode van 5 jaar.

Bij vrouwen van 50 jaar die HVT met alleen oestrogenen gebruiken voor 5 jaar: 16 tot 17 gevallen per 1.000 (dus 0 tot 3 extra gevallen).

Bij vrouwen van 50 jaar die oestrogeen-progestageen HVT gebruiken voor 5 jaar: 21 gevallen per 1.000 (dus 4 tot 8 extra gevallen).

Bij vrouwen van 50 tot 59 jaar die geen HVT gebruiken, krijgen gemiddeld 27 op 1.000 vrouwen borstkanker in een periode van 10 jaar.

Bij vrouwen van 50 jaar die HVT met alleen oestrogenen gebruiken voor 10 jaar: 34 gevallen per 1.000 (dus 7 extra gevallen).

Bij vrouwen van 50 jaar die oestrogeen-progestageen HVT gebruiken voor 10 jaar: 48 gevallen per 1.000 (dus 21 extra gevallen).

Controleer uw borsten regelmatig. Neem contact op met uw arts als u veranderingen opmerkt, zoals:

- kuiltjes in de huid;
- veranderingen aan de tepel;
- knobbeltjes die u kunt zien of voelen.

Daarnaast wordt u aangeraden deel te nemen aan mammografieprogramma's wanneer deze worden aangeboden. Belangrijk: zeg tegen de verpleegkundige of zorgverlener die de röntgenfoto maakt dat u HVT gebruikt. Deze behandeling kan de dichtheid van uw borsten verhogen, wat de uitslag van de mammografie kan beïnvloeden. Bij een hogere dichtheid kunnen niet alle knobbeltjes zichtbaar zijn op de mammografie.

Eierstokkanker

Eierstokkanker komt zelden voor – veel minder vaak dan borstkanker. Het gebruik van HVT met alleen oestrogenen of een combinatie van oestrogeen en progestageen is in verband gebracht met een iets verhoogd risico op eierstokkanker.

Het risico op eierstokkanker verschilt per leeftijd. Bijvoorbeeld: bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HVT gebruiken, krijgen ongeveer 2 op 2.000 vrouwen eierstokkanker in een periode van 5 jaar. Bij vrouwen die HVT gebruiken voor 5 jaar, krijgen ongeveer 3 op 2.000 vrouwen eierstokkanker (dus ongeveer 1 extra geval).

Effect van HVT op hart en bloedsomloop

Bloedpropjes in een ader (trombose)

Het risico op bloedpropjes in de aderen is ongeveer 1,3 tot 3 keer hoger bij vrouwen die HVT gebruiken dan bij vrouwen die geen HVT gebruiken, vooral tijdens het eerste jaar van gebruik.

Bloedpropjes kunnen ernstig zijn. Als een propje naar de longen gaat, kan dit pijn op de borst, kortademig zijn, flauwvallen of zelfs overlijden veroorzaken.

U heeft meer kans op een bloedpropje in uw aderen als u ouder wordt en als één van de volgende situaties op u van toepassing is. Vertel het uw arts als dit bij u het geval is:

- u kunt lange tijd niet lopen door een grote operatie, verwonding of ziekte (zie ook rubriek 3: “Als u een operatie krijgt”);
- u heeft ernstig overgewicht (BMI > 30 kg/m²);
- u heeft een probleem met de bloedstolling waarvoor behandeling voor lange tijd nodig is met een geneesmiddel dat bloedpropjes voorkomt;
- één van uw naaste familieleden heeft ooit een bloedpropje gehad in het been, de long of een ander orgaan;
- u heeft systemische lupus erythematosus (SLE);

– u heeft kanker.

Voor klachten van een bloedpropje, zie rubriek “Stop onmiddellijk met het innemen van FYLREVVY en raadpleeg een arts”.

Vergelijking

Bij vrouwen van rond de 50 jaar die geen HVT gebruiken, krijgen gemiddeld 4 tot 7 op 1.000 vrouwen een bloedstolsel in een ader in een periode van 5 jaar.

Bij vrouwen van rond de 50 jaar die oestrogeen-progestageen HVT gebruiken voor meer dan 5 jaar: 9 tot 12 gevallen per 1.000 (dus ongeveer 5 extra gevallen).

Bij vrouwen van rond de 50 jaar die hun baarmoeder hebben laten verwijderen en HVT met alleen oestrogeen gebruiken voor meer dan 5 jaar: 5 tot 8 gevallen per 1.000 (dus ongeveer 1 extra geval).

Hartziekte (hartaanval)

Er is geen bewijs dat HVT een hartaanval kan voorkomen.

Bij vrouwen ouder dan 60 jaar die een gecombineerde HVT (oestrogeen + progestageen) gebruiken, is er een iets hogere kans op het ontwikkelen van hartziekten dan bij vrouwen die geen HVT gebruiken.

Voor vrouwen die hun baarmoeder hebben laten verwijderen en een HVT met alleen oestrogenen gebruiken, is er geen verhoogd risico op het ontwikkelen van hartziekten.

Beroerte

Het risico op een beroerte is ongeveer 1,5 keer hoger bij vrouwen die HVT gebruiken dan bij vrouwen die geen HVT gebruiken. Het aantal extra gevallen van beroerte door HVT neemt toe met de leeftijd.

Vergelijking

Bij vrouwen van rond de 50 jaar die geen HVT gebruiken, krijgen gemiddeld 8 op 1.000 vrouwen een beroerte in een periode van 5 jaar.

Bij vrouwen van rond de 50 jaar die HVT gebruiken, krijgen gemiddeld 11 op 1.000 vrouwen een beroerte in een periode van 5 jaar (dus ongeveer 3 extra gevallen).

Andere aandoeningen

- HVT voorkomt geen geheugenverlies. Er zijn aanwijzingen dat het risico op geheugenverlies hoger is bij vrouwen die HVT starten na de leeftijd van 65 jaar. Bespreek dit met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

FYLREVVY mag niet door kinderen en jongeren worden ingenomen.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast FYLREVVY nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (ook geneesmiddelen waarvoor geen recept nodig is en kruidengeneesmiddelen of andere natuurlijke producten) gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van bepaalde HVT's beïnvloeden. FYLREVVY heeft een laag potentieel voor wisselwerkingen met andere geneesmiddelen.

HVT kan een invloed hebben op hoe sommige andere geneesmiddelen werken:

- Geneesmiddelen tegen hepatitis C-virus (HCV), zoals combinaties van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir (met of zonder ribavirine), glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, kunnen bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC) met ethinylestradiol gebruiken, leiden tot verhoogde waarden bij leverfunctietesten (stijging van het leverenzym alanine-aminotransferase (ALT)). FYLREVVY bevat estetrol in plaats van ethinylestradiol. Het is

niet bekend of een stijging van het ALT-leverenzym kan optreden bij gebruik van FYLREVVY samen met deze HCV-combinaties.

Laboratoriumtesten

Als u een bloedonderzoek moet ondergaan, vertel dan aan uw arts of het laboratoriumpersoneel dat u FYLREVVY gebruikt, omdat dit geneesmiddel de uitslag van sommige testen kan beïnvloeden.

Waarop moet u letten met eten en drinken

FYLREVVY kan met of zonder voedsel worden ingenomen, indien nodig, met een beetje water.

Zwangerschap en borstvoeding

FYLREVVY is alleen bedoeld voor vrouwen na de laatste menstruatie (postmenopauzaal). Als je zwanger wordt, stop dan met het innemen van FYLREVVY en neem contact op met je arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

FYLREVVY heeft geen of weinig invloed op hoe goed u kunt rijden en hoe goed u machines kunt bedienen.

FYLREVVY bevat lactose en natrium

Als uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, wat betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal proberen de laagste dosis voor te schrijven die uw klachten minder maakt, en dit zo kort mogelijk.

Bij vrouwen zonder baarmoeder moet FYLREVVY 18,9 mg worden gebruikt.

Bespreek met uw arts als u denkt dat deze dosis te sterk of niet sterk genoeg is.

Neem één tablet per dag, het liefst op ongeveer hetzelfde tijdstip, eventueel met wat water. Doorlopende inname wordt aanbevolen.

Vrouwen met een intacte baarmoeder kunnen tijdens het gebruik van FYLREVVY onregelmatige vaginale bloedingen of spotting (minimaal bloedverlies waarvoor maximaal één tampon nodig is) krijgen, vooral tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling. Bij aanhoudende of hevige vaginale bloedingen moet u contact opnemen met uw arts.

Als u uw baarmoeder nog heeft, moet FYLREVVY altijd worden ingenomen in combinatie met een progestageen, zoals voorgeschreven door uw arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen bij het innemen van te veel FYLREVVY-tabletten.

Als u meerdere FYLREVVY-tabletten tegelijk inneemt, kunt u zich misselijk voelen, pijn in de onderbuik of pijn aan de tepels krijgen, overgeven of vaginale bloedingen krijgen.

Als u te veel FYLREVVY-tabletten heeft ingenomen, of als u ontdekt dat een kind deze heeft ingenomen, vraag dan onmiddellijk advies aan uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een tablet op uw gewone tijdstip in te nemen, neem deze dan zo snel mogelijk alsnog in. Als er meer dan 12 uur voorbij zijn, neem de vergeten tablet niet meer in. En neem de volgende tablet op het gewone tijdstip. Neem geen extra tablet om een vergeten dosis in te halen.

Het overslaan van tabletten kan de kans op doorbraakbloedingen of spotting (lichte bloedingen) vergroten bij vrouwen die hun baarmoeder nog hebben.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U kunt op elk moment stoppen met het innemen van FYLREVVY. Bespreek dit wel met uw arts voordat u stopt met FYLREVVY.

Als u een operatie moet ondergaan

Als u een operatie moet ondergaan, vertel dan aan de chirurg dat u FYLREVVY gebruikt. U moet mogelijk 4 tot 6 weken vóór de ingreep stoppen met het innemen van FYLREVVY om het risico op een bloedpropje te verminderen (zie rubriek 2: Bloedpropjes in een ader (trombose)). Vraag uw arts wanneer u FYLREVVY opnieuw kunt innemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende aandoeningen komen vaker voor bij vrouwen die HVT gebruiken dan bij vrouwen die geen HVT gebruiken:

- borstkanker;
- abnormale groei of kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie of endometriumkanker);
- eierstokkanker;
- bloedpropjes in de aderen van de benen of longen (veneuze trombo-embolie);
- hartziekte;
- beroerte;
- mogelijk geheugenverlies als HVT wordt gestart na de leeftijd van 65 jaar.

Er is geen ervaring met HVT die estetrol bevat.

Voor meer informatie over deze bijwerkingen, zie rubriek 2.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van FYLREVVY:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- vaginale bloedingen;
- verdikking van het baarmoederslijmvlies (endometriumverdikking).

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- schimmelinfectie in de vagina (candidiasis);
- goedaardige gezwellen in de baarmoeder (uterusmyoom);
- duizeligheid;
- pijn in de onderbuik;
- buikpijn;
- een opgeblazen gevoel;
- misselijk zijn;
- verstopping (constipatie);
- abnormale groei van het baarmoederslijmvlies (verstoorde proliferatie van het endometrium);
- pijn in de borsten;
- gevoelige borsten;
- pijn aan de tepels;

- samentrekken van de baarmoeder;
- afscheiding uit de vagina;
- jeuk aan vulva of vagina (vulvovaginale pruritus);
- extreme vermoeidheid (asthenie);
- gewichtstoename.

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- schadelijke bloedpropjes in een ader, bijvoorbeeld:
 - in een been of voet (diepe veneuze trombose);
 - in een long (longembolie);
- jeukende huiduitslag (urticaria);
- pijn in armen of benen (pijn in de ledematen);
- overmatige verdikking van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie);
- poliepen (kleine gezwellen) in de baarmoeder;
- ingroei van het baarmoederslijmvlies in de spierlaag van de baarmoeder (adenomyose);
- knobbel in de borst;
- gezwollen borsten;
- vochtblaasje in de eierstokken (eierstokcyste);
- zwelling in armen of benen (perifere zwelling).

Bijwerkingen gemeld bij andere HVT's:

- galblaasaandoeningen;
- verschillende huidaandoeningen:
 - verkleuring van de huid, vooral in het gezicht of op de hals, bekend als “zwangerschapsmasker” (chloasma);
 - pijnlijke roodachtige huidknobbels (erythema nodosum);
 - huiduitslag met schijfvormige roodheid of zweren (erythema multiforme).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is estetrol.

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 14,2 mg estetrol (als estetrolmonohydraat).

FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 18,9 mg estetrol (als estetrolmonohydraat).

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: Lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycolaat (zie rubriek 2, 'FYLREVVY bevat lactose en natrium'), maïszetmeel, povidon K30, magnesiumstearaat (E572).

Tabletomhulling: Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talk (E553b), katoenzaadolie, gehydrogeneerd, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172).

Hoe ziet FYLREVVY eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

FYLREVVY 14,2 mg filmomhulde tabletten

De filmomhulde tabletten zijn oranje, 6 mm in diameter, rond, biconvex met een druppelvormige reliëf aan één kant.

FYLREVVY 18,9 mg filmomhulde tabletten

De filmomhulde tabletten zijn geel, 6 mm in diameter, rond, biconvex met een druppelvormige reliëf aan één kant.

FYLREVVY is beschikbaar in transparante PVC/aluminium blisterverpakkingen van 28 filmomhulde tabletten, verpakt in een doos met een opbergetui.

Verpakkingsgroottes: 28, 84 of 168 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Boedapest

Hongarije

Fabrikant

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Boedapest

Hongarije

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.