

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

FYLREVVY 14,2 mg filmdrasjerte tabletter  
FYLREVVY 18,9 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### FYLREVVY 14,2 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14,2 mg estetrol (estetrolmonohydrat).

#### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 42,9 mg laktosemonohydrat.

### FYLREVVY 18,9 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18,9 mg estetrol (estetrolmonohydrat).

#### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 37,9 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

### FYLREVVY 14,2 mg filmdrasjerte tabletter

Den filmdrasjerte tablett er oransje, 6 mm i diameter, rund, bikonveks, preget med en dråpe på den ene siden.

### FYLREVVY 18,9 mg filmdrasjerte tabletter

Den filmdrasjerte tablett er gul, 6 mm i diameter, rund, bikonveks, preget med en dråpe på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Hormonsubstitusjonsterapi (HRT) ved symptomer på østrogenmangel hos hysterektomerte postmenopausale kvinner.

Hormonsubstitusjonsterapi (HRT) ved symptomer på østrogenmangel hos ikke-hysterektomerte postmenopausale kvinner, med minst 12 måneder siden siste menstruasjon.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

FYLREVVY er et preparat som kun inneholder østrogen.

### Dosering

Én tablett skal tas oralt én gang daglig til omtrent samme tidspunktet med eller uten mat, om nødvendig, med litt vann.

Kontinuerlig bruk er anbefalt.

For oppstart og videre behandling av postmenopausale symptomer, skal den laveste effektive dosen brukes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

#### *Kvinner med en livmor*

Behandlingen skal startes opp med FYLREVVY 14,2 mg. Hvis responsen ikke er tilstrekkelig med hensyn til symptomlindring, kan dosen økes til FYLREVVY 18,9 mg.

Et progestogen som er godkjent for å bruke sammen med østrogenbehandling bør gis kontinuerlig.

#### *Hysterektomerte kvinner*

Dose bør være FYLREVVY 18,9 mg.

Det er ikke anbefalt å legge til et progestogen hos hysterektomerte kvinner, med mindre det er en tidligere diagnose på endometriose.

#### *Starte eller endre behandling*

Hos kvinner som ikke bruker HRT, eller hos kvinner som bytter fra et HRT-preparat med kun østrogen eller fra et kombinasjons HRT-preparat som gis kontinuerlig, så kan behandlingen starte på hvilken som helst dag det passer. Hos kvinner som bytter fra syklisk eller sekvensielt HRT-regime, bør behandlingen starte dagen etter det forrige regimet er fullført.

#### *Glemte tabletter*

Dersom man har glemt å ta en tablett, så skal den tas så snart som mulig. Dersom det har gått mer enn 12 timer, bør behandlingen fortsette med den neste tablett uten å ta den glemte tablett.

Glemte tabletter kan øke sjansen for gjennombruddsblødning eller spotting hos kvinner med en livmor.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Estetrol er kontraindisert hos kvinner med alvorlig nedsatt leverfunksjon så lenge leverfunksjonstester ikke er normalisert (se pkt. 4.3).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Estetrol er ikke anbefalt hos kvinner med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke estetrol i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen HRT ved symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.

#### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av estetrol er ikke undersøkt hos kvinner som starter behandling etter fylte 65 år.

Ingen doseanbefaling kan gis for denne populasjonen.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjent, tidligere eller mistenkt østrogenavhengig maligne svulster (f.eks. endometriekreft).
- Udiagnostisert genital blødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller nåværende venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Porfyri

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Andelen vaginal blødning var 66,8 %, og andelen uordnet proliferativt endometrium var 5,4 % i den pivotale fase 3-studien hos ikke-hysterektomerte kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon som ble behandlet med estetrol 18,9 mg kontinuerlig kombinert med progesteron (P4) 100 mg (se også pkt. 4.8). Høyere doser av P4 eller et annet gestagen godkjent som tillegg til østrogenbehandling kan brukes, men sikkerhets- og tolerabilitetsdata for kombinasjon med gestagen og estetrol foreligger imidlertid ikke.

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør estetrol kun startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst en gang årlig, og HRT bør kun fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Det er begrenset dokumentasjon tilgjengelig vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause. På grunn av den lave absolutte risikoen hos yngre kvinner, kan imidlertid nytterisikobalansen for disse kvinnene være bedre enn hos eldre kvinner.

#### Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med HRT startes opp eller gjenopptas bør det tas en komplett anamnese av pasienten og hennes familie. Legeundersøkelsen (inkludert undersøkelse av underliv og bryst) bør gjøres veiledet av anamnesen, kontraindikasjoner og advarsler for bruk. Rutinemessige kontroller anbefales under behandlingen, der hyppighet og type kontroll avhenger av den enkelte kvinne. Kvinner bør opplæres i hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til lege eller sykepleier (se «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser inkludert egnet billeddiagnostikk, f.eks. mammografi, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis, tilpasset den enkeltes kliniske behov.

#### Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander er tilstede, har forekommet tidligere og/eller har blitt forverret under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, bør pasienten overvåkes nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med estetrol. Dette gjelder spesielt:

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige svulster, f.eks. førstegrads arvelig disposisjon for brystkreft
- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Gallestein
- Migrene eller (kraftig) hodepine

- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose

### Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Signifikant økning i blodtrykk
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet

### Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt livmor er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogener gis alene over lengre tid. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen alene, varierer fra 2 til 12 ganger større sammenlignet med ikke-brukere, avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter at behandling er avsluttet kan risikoen forbli økt i mer enn 10 år.

Tillegg av et gestagen kontinuerlig kombinert østrogen-gestagenbehandling hos ikke-hysterektomerte kvinner, kan forebygge mot den økte risikoen forbundet med HRT med østrogen alene.

Gjennombruddsblødning og spotting kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller spotting forekommer etter en tid med behandling eller vedvarer etter seponering av behandlingen, bør årsaken undersøkes. Undersøkelser kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Østrogenstimulering alene kan føre til premaligne eller maligne endringer i gjenværende endometriosevev. Ved kjent gjenværende endometriosevev bør tilskudd av gestagen overveies hos kvinner som er hysterektomert på grunn av endometriose.

### Brystkreft

Samlede dokumentasjon viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som bruker kombinert østrogen-gestagen eller HRT med østrogen alene, og at denne er avhengig av varigheten av behandlingen.

#### *Behandling med østrogen alene*

«The Women's Health Initiative study» studien fant ingen økning i risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som brukte HRT med østrogen alene. Observasjonsstudier har for det meste rapportert en liten økning i risiko for brystkreft. Denne risikoen er lavere enn den som ble funnet hos brukere av østrogen-gestagen kombinasjoner (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt østrogen-gestagen kombinasjonsbehandling, øker tettheten på mammografibilder, noe som kan ha negativ påvirkning på den radiologiske påvisningen av brystkreft.

### Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft.

Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker HRT med østrogen alene eller kombinert østrogen og gestagen. Den økte risikoen viser seg i løpet av 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinasjonspreparater som HRT kan være forbundet med en tilsvarende eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

### Venøs tromboemboli

HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT enn senere (se pkt. 4.8).

Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Generelle anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer: bruk av østrogen, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, fedme (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.

Som for alle postoperative pasienter, må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi, anbefales det å midlertidig seponere HRT i 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobil igjen.

Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men har en førstegradsslektning som har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en andel av trombofile defekter blir oppdaget ved screening). HRT er kontraindisert dersom en identifisert trombofil defekt skiller seg ut fra trombose oppstått hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin-mangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).

Hos kvinner som allerede står på antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.

Hvis VTE oppstår etter oppstart av behandlingen bør legemidlet seponeres. Pasienter bør rådes til umiddelbart å kontakte lege ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

### Koronar arteriell sykdom (CAD)

Randomiserte kontrollerte studier hos kvinner med eller uten eksisterende CAD har ikke vist beskyttelse mot hjerteinfarkt hverken ved HRT med kombinert østrogen og gestagen eller ved HRT med østrogen alene.

#### *Behandling med østrogen alene*

Randomiserte kontrollerte data har ikke vist økt risiko for CAD hos hysterektomerte kvinner behandlet med østrogen alene.

### Iskemisk slag

Behandling med kombinert østrogen-gestagen og østrogen monoterapi er assosiert med opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid siden menopause. Siden risikoen for slag ved baseline er sterkt aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT imidlertid øke med alderen (se pkt. 4.8).

## Andre tilstander

Østrogener kan forårsake væskeretensjon og pasienter med hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Kvinner med preeksisterende hypertriglyseridemi bør følges nøye opp ved østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling. Dette er fordi at ved denne tilstanden er det rapportert sjeldne tilfeller der østrogenbehandling har gitt stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.

Østrogener øker tyreoidbindende globulin (TBG), noe som fører til økte nivåer av sirkulerende totalt tyreoidhormon målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonne eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (ved radioimmunoassay). T3-resinopptak reduseres, noe som reflekterer økt TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Serumnivåer av andre bindende proteiner kan være økt, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG) og kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som fører til økte nivåer av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Konsentrasjon av frie eller biologisk aktive hormoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan være økt (angiotensinogen/renin-substrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det finnes noe evidens for økt risiko for mulig demens hos kvinner som har påbegynt behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter 65-årsalder.

## Forhøyet ALAT

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg ble det også observert forhøyet ALAT hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og som samtidig brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke fikk noen østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar de andre østrogenene, er det imidlertid nødvendig å utvise forsiktighet ved samtidig administrering med følgende kombinasjonsbehandlinger: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

## Hjelpestoffer

### *Laktose*

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total-laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av andre legemidler på estetrol

Estetrol er i hovedsak glukoronisert av UDP-glukoronosyltransferase (UGT) 2B7 enzym. Ingen kliniske relevante interaksjoner ble sett med estetrol og den sterke UGT-hemmeren valproinsyre.

Cytokrom P450 (CYP450)-enzymene har ikke en viktig rolle i metabolismen av estetrol. Det er derfor lite sannsynlig at det vil oppstå en interaksjon mellom estetrol og substanser som inducerer eller hemmer CYP450-enzymene.

#### Effekt av estetrol på andre legemidler

Basert på *in vitro*-hemmingsstudier er en interaksjon mellom estetrol med metabolismen til andre aktive virkestoffer lite sannsynlig.

#### Farmakodynamiske interaksjoner

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot (HCV med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger ULN signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg ble det også observert forhøyet ALAT med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir hos kvinner som samtidig brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Kvinner som brukte legemidler som inneholder andre østrogenene enn etinyløstradiol, slik som østradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende de som ikke fikk noen østrogenene. På grunn av det begrensede antallet kvinner som bruker de andre østrogenene, er det imidlertid nødvendig å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av følgende kombinasjonsbehandlinger: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

FYLREVVY er ikke indisert ved graviditet. Dersom kvinnen blir gravid under behandlingen, skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Basert på erfaring fra dyrestudier kan skadelige effekter som følge av virkestoffets hormonelle virkning ikke utelukkes.

Resultatene fra de fleste epidemiologiske studiene så langt, som er relevant for utilsiktet fostereksponering for østrogenene, indikerer ikke teratogene eller føtotoksiske effekter.

#### Amming

FYLREVVY er ikke indisert ved amming.

#### Fertilitet

FYLREVVY er ikke indisert hos kvinner i fertil alder.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

FYLREVVY har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos ikke-hysterektomerte postmenopausale kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon som ble eksponert for estetrol i kombinasjon med progesteron,

inkluderte endometriefortykkelse (> 4 mm, 71,3 %), vaginal blødning (66,8 %) og uordnet proliferativt endometrium (DPE) (5,4 %). De øvrige hyppigst rapporterte bivirkningene hos kvinner med eller uten livmor var ømhet i brystene (8,7 %) og bryst smerter (5,6 %). Bortsett fra livmorrelaterte bivirkninger, var det ingen andre forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom kvinner med og uten livmor.

#### *Bivirkningstabell*

Sikkerheten av estetrol ble vurdert i én fase 2-studie og to fase 3-kliniske studier (studie 1 og studie 2), som inkluderte 2606 postmenopausale kvinner (1290 ble behandlet med estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg alene, 463 ble behandlet med placebo, og 853 kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon ble behandlet med estetrol 18,9 mg kontinuerlig kombinert med P4 100 mg).

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp i tabell 1 og klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkninger**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>		Vulvovaginal candidiasis	
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>		Uterint leiomyom	
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		Svimmelhet	
<b>Karsykdommer</b>			Venøs tromboemboli
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		Smerter i nedre abdomen <sup>a</sup> abdominalsmerter abdominal distensjon kvalme forstoppelse	
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			Urtikaria
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		Smerter i ekstremiteter	
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	Vaginal blødning <sup>b</sup> , endometriefortykkelse	Uordnet proliferativt endometrium, smerter i brystene, ømhet i brystene, smerter i brystvortene, spasme i uterus, vaginal utflod, vulvovaginal pruritus	Endometrie-hyperplasi, endometriepolypp <sup>c</sup> , adenomyose, kul i brystet <sup>d</sup> , hevelse i brystene <sup>e</sup> , ovariecyste
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		Asteni	Perifer hevelse
<b>Undersøkelser</b>		Vektøkning	

<sup>a</sup> Inkluderer bekkensmerter

<sup>b</sup> Inkluderer uterin blødning og intermenstruell blødning

<sup>c</sup> Inkluderer cervical polypp og uterin polypp

<sup>d</sup> Inkluderer Phyllodes-tumor, brystcyste, unormalt funn ved bildediagnostisk undersøkelse av bryst

<sup>e</sup> Inkluderer brystforstørrelse og brystspreg

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Risiko for brystkreft

- Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å bli diagnostisert med brystkreft, hos kvinner som får behandling med kombinert østrogen-gestagen i mer enn 5 år.
- Den økte risikoen hos brukere av østrogen monoterapi er lavere enn den som er sett hos brukere av østrogen-gestagen kombinasjoner.
- Risikonivået er avhengig av behandlingsvarigheten (se pkt. 4.4).
- Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier er presentert nedenfor.

## Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier

### Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1 000 kvinner som aldri har brukt HRT, over en 5-årsperiode (50-54 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1 000 brukere av HRT, etter 5 år
<b>HRT med østrogen alene</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinert østrogen-gestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

### Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1 000 kvinner som aldri har brukt HRT, over en 10-årsperiode (50-59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1 000 brukere av HRT, etter 10 år
<b>HRT med østrogen alene</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinert østrogen-gestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

## WHI-studiene fra USA – tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1 000 kvinner i placebogruppen, over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Tilleggstilfeller per 1 000 brukere av HRT, over en 5-årsperiode (95 % KI)
<b>CEE østrogen alene</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE+MPA østrogen og gestagen‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\*WHI-studie hos kvinner uten livmor viste ingen økt risiko for brystkreft.

‡Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det ingen synlig økt risiko de første 5 årene av behandlingen. Etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere.

#### *Risiko for endometriekreft*

- Postmenopausale kvinner med intakt livmor

Risikoen for endometriekreft blant kvinner med intakt livmor som ikke bruker HRT, er omtrent 5 per 1 000 kvinner.

Hos kvinner med intakt livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene på grunn av økt risiko for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier varierte mellom 5 og 55 diagnostiserte tilleggstilfeller per 1 000 kvinner mellom 50 og 65 år, avhengig av varigheten av bruk av østrogen monoterapi og østrogendosen.

Tillegg av et gestagen til østrogen monoterapi i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. I Million Women-studien, førte ikke 5 års bruk av kombinert (seksvensiell eller kontinuerlig) HRT til økt risiko for endometriekreft (risikoforhold på 1,0 (0,8-1,2)).

#### *Ovarialkreft*

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen-gestagen HRT har vært assosiert med en lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos brukere av HRT sammenliknet med kvinner som aldri har brukt HRT (risikoforhold 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Hos kvinner i alderen 50-54 år som har brukt HRT over en 5-årsperiode, resulterer dette i omtrent ett tilleggstillelse per 2000 brukere. Blant kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 av 2000 kvinner bli diagnostisert med ovarialkreft i løpet av en 5-årsperiode.

#### *Risiko for venøs tromboemboli*

HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for å utvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Slike hendelser er mest sannsynlig i løpet av det første året med bruk av HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert nedenfor:

#### **WHI-studiene – Tilleggsrisiko for VTE i løpet av 5 års bruk**

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1 000 kvinner i placebogruppen, over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Tilleggstilfeller per 1 000 brukere av HRT
<b>Peroralt østrogen alene*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Peroralt kombinert østrogen-gestagen</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\*Studie hos kvinner uten livmor

#### *Risiko for koronar arteriell sykdom*

- Risikoen for koronar arteriell sykdom er noe økt hos brukere av kombinert østrogen-gestagen HRT over 60-årsalder (se pkt. 4.4).

#### *Risiko for iskemisk slag*

- Behandling med østrogen alene og østrogen-gestagen er forbundet med en inntil 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.

- Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men risikoen ved baseline er sterkt aldersavhengig. Den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT vil derfor øke med økende alder (se pkt. 4.4).

#### WHI-studiene, kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag\* i løpet av 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1 000 kvinner i placebogruppen, over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Tilleggstilfeller per 1 000 brukere av HRT, over en 5-årsperiode
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\*Ingen differensiering gjort mellom iskemiske og hemoragiske slag.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).\*

## 4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering av preparater med østrogen kan inkludere kvalme, oppkast, ømhet i brystene, svimmelhet, abdominalsmerter, tretthet/fatigue, og bortfallsblødning kan forekomme. Basert på studier gjennomført med enkeltdoser på 94,4 mg og gjentatte doser med 37,8 mg estetrol, kan symptomer som ømhet i brystvortene og smerte i bekkenet også forekomme. Det finnes ikke en spesifikk antidot, og behandlingen bør være symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, naturlige og halvsyntetiske østrogener, usammensatte preparater, ATC-kode: G03C A10

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet, syntetisk estetrol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant estetrol som produseres under graviditet av human føtal lever.

Estetrol erstatter tapet av østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner og linder menopausale symptomer, inkludert vasomotoriske symptomer (VMS).

#### Informasjon om kliniske studier

Den kliniske effekten og sikkerheten av estetrol 14,2 mg og estetrol 18,9 mg ble undersøkt i to multisenter fase 3-kliniske studier (studie 1 og studie 2). Begge studiene besto av to deler: del 1 (randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert) som hovedsakelig fokuserte på effekt, og del 2 (åpen, én-armet) som fokuserte på sikkerhet.

#### *Lindring av symptomer på østrogenmangel*

Effekten av estetrol på lindring av VMS ble evaluert hos postmenopausale kvinner med moderate til alvorlige VMS i del 1 av studie 1 og studie 2. Totalt ble det randomisert 628 hysterektomerte kvinner (hvorav 419 ble behandlet med estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg, og 209 ble behandlet med placebo) og 591 ikke-hysterektomerte kvinner (hvorav 392 ble behandlet med estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg, og 199 ble behandlet med placebo).

De fire ko-primære effektendepunktene i begge studiene var endring fra baseline i ukentlig frekvens og gjennomsnittlig alvorlighetsgrad av moderate til alvorlige VMS etter 4 uker og 12 uker.

Lindring av menopausale symptomer ble oppnådd i løpet av de første ukene av behandlingen og opprettholdt gjennom hele behandlingsperioden.

I begge de pivotal kliniske studiene, som inkluderte både ikke-hysterektomerte kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon og hysterektomerte kvinner, viste orale doser av estetrol 14,2 mg og estetrol 18,9 mg én gang daglig en statistisk signifikant reduksjon i ukentlig frekvens av moderate til alvorlige VMS etter 4 uker sammenlignet med placebo. Den statistisk signifikante reduksjonen ble opprettholdt etter 12 ukers behandling.

Orale doser av estetrol 18,9 mg én gang daglig viste en statistisk signifikant reduksjon i alvorlighetsgraden av moderate til alvorlige VMS etter både 4 og 12 uker sammenlignet med placebo. En statistisk signifikant reduksjon i alvorlighetsgraden av VMS ble også observert med estetrol 14,2 mg ved begge tidspunktene i studie 1, men ikke i studie 2.

Resultater (post-hoc analyser) for endring i ukentlig frekvens og gjennomsnittlig alvorlighetsgrad av moderate til alvorlige VMS fra del 1 av studie 1 og del 1 av studie 2 er presentert i [tabell 2](#) for estetrol 14,2 mg og i [tabell 3](#) for estetrol 18,9 mg.

**Tabell 1: Effekt av estetrol 14,2 mg på ukentlig frekvens og gjennomsnittlig alvorlighetsgrad av moderate til alvorlige VMS ved uke 4 og uke 12 – ikke-hysterektomerte kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon og hysterektomerte kvinner (Studie 1, del 1 og Studie 2, del 1)**

Parameter	Studie 1, del 1		Studie 2, del 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
<b>Frekvens av VMS</b>				
<b>Baseline</b>				
Gjennomsnitt (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
<b>Endring fra baseline til uke 4</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95 % KI	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p-verdi vs. placebo	0,0181	-	0,0249	-
<b>Endring fra baseline til uke 12</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95 % KI	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p-verdi vs. placebo	0,0002	-	0,0020	-
<b>Alvorlighetsgrad av VMS</b>				
<b>Baseline</b>				
Gjennomsnitt (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
<b>Endring fra baseline til uke 4</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95 % KI	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p-verdi vs. placebo	0,0096	-	0,5901	-
<b>Endring fra baseline til uke 12</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95 % KI	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p-verdi vs. placebo	<0,0001	-	0,8533	-

KI: konfidensintervall; LS Gjennomsnitt: least square gjennomsnittlig endring fra baseline estimert fra en MMRM modell; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures; SD: standardavvik; SE: standardfeil

**Tabell 3: Effekt av estetrol 18,9 mg på ukentlig frekvens og gjennomsnittlig alvorlighetsgrad av moderate til alvorlige VMS ved uke 4 og uke 12 – ikke-hysterektomerte kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon og hysterektomerte kvinner (Studie 1, del 1 og Studie 2, del 1)**

Parameter	Studie 1, del 1		Studie 2, del 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
<b>Frekvens av VMS</b>				
<b>Baseline</b>				
Gjennomsnitt (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
<b>Endring fra baseline til uke 4</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95 % KI	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p-verdi vs. placebo	0,0002	-	0,0138	-
<b>Endring fra baseline til uke 12</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95 % KI	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
p-verdi vs. placebo	<0,0001	-	0,0002	-
<b>Alvorlighetsgrad av VMS</b>				
<b>Baseline</b>				
Gjennomsnitt (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
<b>Endring fra baseline til uke 4</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95 % KI	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
p-verdi vs. placebo	0,0022	-	0,0075	-
<b>Endring fra baseline til uke 12</b>				
LS Gjennomsnitt (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS Gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95 % KI	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
p-verdi vs. placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

KI: konfidens intervall; LS Gjennomsnitt: least square gjennomsnittlig endring fra baseline estimert fra en MMRM modell; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures; SD: standardavvik; SE: standardfeil

### Endometriesikkerhet

Endometriesikkerheten av estetrol 18,9 mg, kontinuerlig kombinert med P4 100 mg, ble undersøkt hos 346 ikke-hysterektomerte postmenopausale kvinner i en 1-årig åpen studie (studie 1, del 2), hvorav 325 hadde en evaluerbar endometriebiopsi etter 1 år. I subpopulasjonen av kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon, ble endometriesikkerheten evaluert hos 316 kvinner, hvorav 298 hadde en evaluerbar endometriebiopsi etter 1 år.

Under den kliniske studien viste vurderinger av endometriebiopsier tatt etter 12 måneder eller ved tidlig seponering av studien 1 tilfelle av endometriehyperplasi uten atypi, ingen tilfeller av endometriehyperplasi med atypi og ingen tilfeller av endometriekreft (N=1/325, 0,3 %; tosidig 95 % KI: 0,0–1,7 %). I post-hoc-analysen av subpopulasjonen av ikke-hysterektomerte kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon (n=298), var punkttestimatet 0,3 % (tosidig 95 % KI: 0,0–1,9 %).

### Blødningsmønstre

I studie 1, del 2, fikk 853 ikke-hysterektomerte kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon estetrol 18,9 mg i kombinasjon med P4 100 mg kontinuerlig i opptil 53 uker. Fravær av blødning eller spotting ble observert hos 37,8 % av kvinnene i løpet av måned 10–12 av behandlingen. Blødning og/eller spotting forekom hos 77,2 % av kvinnene i løpet av de første tre månedene av behandlingen og hos 62,2 % i løpet av måned 10–12 av behandlingen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Estetrol absorberes raskt etter inntak. Etter inntak av estetrol i tablettform ved doser på 14,2 mg og 18,9 mg, oppnås gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjoner på henholdsvis 17,9 ng/ml og 17,3–20,75 ng/ml, 0,47–0,63 timer etter en enkeltdose. Omfanget av eksponering for estetrol er tilsvarende uavhengig av matinntak. Maksimal observert plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for estetrol reduseres med omtrent 50 % etter matinntak. Maksimal konsentrasjon av estetrol nås raskere under fastende forhold enn under forhold med mat (median tid til maksimal observert plasmakonsentrasjon ( $T_{max}$ ) 0,5 timer under fastende forhold sammenlignet med 1 time under forhold med mat).

Basert på resultatene fra massebalansestudien ble biotilgjengeligheten av estetrol estimert til minst 69 %.

Etter gjentatte doser av estetrol 14,2 mg administrert én gang daglig i 14 dager, er median  $T_{max,ss}$  omtrent 0,5 timer. Steady state oppnås etter 6–8 dager. Ved steady state er  $C_{max}$ , gjennomsnittlig konsentrasjon og minimal konsentrasjon (bunnkonsentrasjon) henholdsvis 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml og 1,42 ng/ml.

Etter gjentatte doser av estetrol 18,9 mg administrert én gang daglig i 8 dager, er median  $T_{max,ss}$  omtrent 0,5 timer. Steady state oppnås etter 6–8 dager. Ved steady state er  $C_{max}$ , gjennomsnittlig konsentrasjon og minimal konsentrasjon (bunnkonsentrasjon) henholdsvis 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml og 1,59 ng/ml.

### Distribusjon

Farmakokinetikken til estetrol er karakterisert av en rask distribusjonsfase; det distribueres og blir sannsynligvis reabsorbert via enterohepatisk sirkulasjon i løpet av de første 18 timene etter oralt inntak. Distribusjonsvolumet bestemt etter oral administrering av en enkeltdose på 14,2 mg var høyt, noe som indikerer at estetrol er vidt distribuert i vev.

Estetrol binder seg ikke til SHBG. Estetrol viste moderat binding til humane plasmaproteiner (45,5–50,4 %). Estetrol er jevn fordelt mellom røde blodceller og plasma.

*In vitro*-studier indikerte at estetrol er et substrat for transportproteinene P-glykoprotein (P-gp) og breast cancer resistance protein (BCRP). Samtidig administrering av legemidler som påvirker aktiviteten til P-gp og BCRP anses imidlertid som lite sannsynlig å resultere i en klinisk relevant legemiddelinteraksjon med estetrol.

### Biotransformasjon

Etter oral administrering gjennomgår estetrol omfattende fase 2-metabolisme med dannelse av glukuronid- og sulfatkonjugater. De to hovedmetabolittene estetrol-3-glukuronid og estetrol-16-glukuronid har neglisjerbar østrogen aktivitet. UGT2B7 er den dominerende UGT-isoformen involvert i biotransformasjonen av estetrol til et direkte glukuronid. Estetrol gjennomgår sulfatering, hovedsakelig via spesifikk østrogensulfotransferase (SULT1E1).

### Eliminasjon

Den terminale eliminasjonshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for estetrol ble sett å være rundt 24 timer både etter administrering av enkeltdose og under steady state-forhold.

Etter administrering av en enkel oral oppløsning på 15 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-estetrol, ble omtrent 69 % av den totale gjenvunne radioaktiviteten påvist i urin og 21,9 % i feces.

### Linearitet/ikke-linearitet

Plasmanivåene av estetrol viser ingen klinisk relevant avvik fra doseproporsjonalitet over et doseområde fra 4,7 mg til 94,4 mg (enkeltdose).

### Steady state-forhold

Steady state oppnås etter 6–8 dager. Etter gjentatt oral administrering én gang daglig av estetrol 14,2 mg eller 18,9 mg, er de maksimale plasmakonsentrasjonene av estetrol henholdsvis omtrent 16,69 ng/ml og 19,60 ng/ml, og nås 0,18–2 timer etter dosering. Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner er henholdsvis 3,08 ng/ml og 3,50 ng/ml. Akkumuleringen er svært begrenset, med daglig areal under kurven (AUC) ved steady state som er 60 % høyere enn etter enkeltdose og uten observert økning i  $C_{\max}$ .

### Spesielle pasientgrupper

#### *Nedsatt leverfunksjon*

En studie ble gjennomført med en enkel oral dose av estetrol 18,9 mg gitt til kvinnelige forsøkspersoner med normal leverfunksjon, lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Resultatene viste at forholdstallene for  $C_{\max}$  og  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  for estetrol var henholdsvis ca. 1,7 ganger og ca. 1,1 ganger høyere ved lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normal leverfunksjon, ca. 1,9 ganger og ca. 1 gang høyere ved moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normal leverfunksjon, og ca. 5,4 ganger og ca. 1,9 ganger høyere ved alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

En studie for å evaluere effekten av nyresykdom på farmakokinetikken til estetrol ble gjennomført med en enkel oral dose av estetrol 18,9 mg gitt til kvinnelige forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, lett nedsatt nyrefunksjon (absolutt glomerulær filtrasjonsrate (GFR)  $< 90$  til  $\geq 60$  ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR  $< 60$  til  $\geq 30$  ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR  $< 30$  ml/min).

$C_{\max}$  og  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  for estetrol var henholdsvis ca. 1,1 ganger og 1,7 ganger høyere ved lett nedsatt nyrefunksjon, ca. 1,8 ganger og 2,3 ganger høyere ved moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normal nyrefunksjon, og ca. 1,5 ganger og 2,3 ganger høyere ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normal nyrefunksjon.

Renal clearance (CL<sub>r</sub>) var redusert med 20 % i gruppen med lett nedsatt nyrefunksjon, 40 % i gruppen med moderat nedsatt nyrefunksjon og 71 % i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med gruppen med normal nyrefunksjon.

Studieresultatene indikerer at økningen i estetroleksponering i plasma hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon kan være av klinisk relevans (se pkt. 4.2).

### Andre spesielle pasientgrupper

#### *Etniske grupper*

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til estetrol mellom japanske og kaukasiske kvinner etter administrering av en enkeltdose estetrol på 14,2 mg.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Gjentatte dosetoksisitetsstudier med estetrol har indikert forventede østrogene effekter. Reproduksjonstoksisitetsstudier har særlig vist embryo- og føtotoksiske effekter hos dyr, som anses å være artsspesifikke.

Estetrol anses ikke å være gentoksisk. Det er imidlertid kjent at kjønnshormoner, på grunn av sin hormonelle virkning, kan fremme vekst av visse hormonavhengige vev og tumorer.

Studier av evaluering av miljørisiko har vist at estetrol kan utgjøre en risiko for akvatisk miljø og for grunnvannet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### *Tablettkjerne*

Laktosemonohydrat

Natriumstivelseglykolat (type A)

Maisstivelse

Povidon K30

Magnesiumstearat (E 572)

#### *Tablettdrasjering*

Hypromellose (E 464)

Hydroksypropylcellulose (E 463)

Talkum (E 553b)

Bomullsfrøolje, hydrogenert

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Gjennomsiktig PVC/aluminium-blistert som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter i en yttereske med etui for oppbevaring.

#### Pakningsstørrelser

28, 84 eller 168 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Dette legemidlet kan utgjøre en fare for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

FYLREVY 14,2 mg filmdrasjerte tablett  
EU/1/26/2020/001  
EU/1/26/2020/002  
EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18,9 mg filmdrasjerte tablett  
EU/1/26/2020/004  
EU/1/26/2020/005  
EU/1/26/2020/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

FYLREVVY 14,2 mg filmdrasjerte tabletter  
estetrol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

FYLREVVY 14,2 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

FYLREVVY 14,2 mg filmdrasjerte tabletter  
estetrol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ OPPBEVARINGSETUI**

**OPPBEVARINGSETUI**

Fylrevy

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

FYLREVVY 18,9 mg filmdrasjerte tabletter  
estetrol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

FYLREVVY 18,9 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

FYLREVVY 18,9 mg filmdrasjerte tabletter  
estetrol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ OPPBEVARINGSETUI**

**OPPBEVARINGSETUI**

Fylrevy

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

FYLREVVY 14,2 mg filmdrasjerte tabletter  
FYLREVVY 18,9 mg filmdrasjerte tabletter  
estetrol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva FYLREVVY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker FYLREVVY
3. Hvordan du bruker FYLREVVY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer FYLREVVY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### 1. Hva FYLREVVY er og hva det brukes mot

FYLREVVY er en hormonsubstitusjonsbehandling (Hormone Replacement Therapy - HRT). Det inneholder det naturlige østrogenhormonet estetrol. FYLREVVY brukes hos:

- kvinner etter overgangsalder (postmenopausal) som har fått fjernet livmoren (uterus) (hatt en hysterektomi), og
- kvinner etter overgangsalder som har en intakt livmor (som ikke har hatt en hysterektomi) og som har hatt minst 12 måneder siden siste naturlige menstruasjon.

### Lindring av symptomer som forekommer etter overgangsalderen

I overgangsalderen vil mengden østrogen som dannes reduseres hos kvinner. Dette kan forårsake symptomer som opphetet ansikt, nakke og bryst («hetetokter»). FYLREVVY lindrer disse symptomene etter menopause. Du vil bare få forskrevet FYLREVVY hvis symptomene er et alvorlig hinder for ditt daglige liv.

### 2. Hva du må vite før du bruker FYLREVVY

#### Medisinsk historie og jevnlig kontroll

Bruk av HRT medfører risiko som må vurderes når man bestemmer seg for å begynne å bruke det, eller fortsette å bruke det.

Det finnes begrenset erfaring med å behandle kvinner med prematur menopause (på grunn av eggstokksvikt eller operasjon). Hvis du har prematur menopause kan risikoene ved å bruke HRT være annerledes. Snakk med legen din.

Før du starter med HRT-behandling, eller starter igjen etter et avbrudd, vil legen din spørre deg om din egen og dine nærmeste slektingers sykehistorie. Du og legen din kan velge å gjøre en fysisk

undersøkelse. Dette kan inkludere undersøkelse av brystene dine og/eller indre undersøkelser, hvis nødvendig.

Når du har startet med FYLREVVY, bør du oppsøke legen din for regelmessige undersøkelser (minst én gang i året). Ved disse undersøkelsene, diskuter med legen din fordeler og risikoer ved å fortsette å bruke FYLREVVY.

Gå til regelmessig undersøkelse av brystene dine, som anbefalt av legen din.

### **Bruk ikke FYLREVVY:**

Hvis noen av punktene under gjelder deg. Hvis du er usikker på noen av punktene under, **snakk med legen** før du bruker FYLREVVY.

Bruk ikke FYLREVVY:

- dersom du er **allergisk** overfor **estetrol** eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har, eller har hatt **brystkreft** eller det mistenkes at du har brystkreft
- hvis du har **kreft som påvirkes av østrogen**, som f.eks. kreft i livmorslimhinnen (endometriet) eller hvis det mistenkes at du har det
- hvis du har **uforklarlig blødning fra underlivet**
- hvis du har **fortykkelse av livmorslimhinnen** som du ikke behandles for
- hvis du har eller har hatt en **blodpropp i en vene** (trombose), f.eks. i bena (dyp venetrombose) eller i lungene (lungeemboli)
- hvis du har en **blodkoagulasjonssykdom** (som protein C-, protein S- eller antitrombinmangel)
- hvis du har eller nylig har hatt en sykdom forårsaket av blodpropper i arteriene, som f.eks. **hjerteinfarkt, slag eller angina**
- hvis du har eller har hatt en **leversykdom** og leverfunksjonstestene ikke har gått tilbake til det normale
- hvis du har et sjeldent problem med blodet kalt “porfyri”, som er arvelig

Dersom noen av de overnevnte tilstandene inntreffer for første gang mens du bruker FYLREVVY, skal du slutte å bruke det umiddelbart og snakke med legen din øyeblikkelig.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker FYLREVVY.

Informer legen din dersom du har hatt noen av de følgende problemene, før du starter behandlingen, da disse kan komme tilbake eller forverres under behandling med FYLREVVY. I så fall bør du få oftere oppfølging av lege:

- muskelknuter inne i livmoren
- vekst av livmorslimhinnen utenfor livmoren (endometriose) eller tidligere økt vekst av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi)
- økt risiko for å utvikle blodpropper (se “Blodpropper i en vene (trombose)”)
- økt risiko for å få østrogensensitive krefttyper (som å ha en mor, søster eller bestemor som har hatt brystkreft)
- høyt blodtrykk
- leversykdom som f.eks. godartet levertumor
- diabetes
- gallestein
- migrene eller alvorlig hodepine
- en sykdom i immunsystemet som påvirker mange organer i kroppen (systemisk lupus erythematosus, SLE)
- epilepsi
- astma
- en sykdom som påvirker trommehinnen og hørsel (otosklerose)
- veldig høyt nivå av fett i blodet ditt (triglyserider)
- væskeansamlinger på grunn av hjerte- eller nyreproblemer

- arvelig eller ervervet angioødem.

### **Slutt å bruke FYLREVVY og oppsøk lege umiddelbart**

Hvis du merker noe av følgende mens du bruker HRT:

- noen av tilstandene nevnt under “Bruk ikke FYLREVVY ”-avsnittet
- huden eller det hvite i øynene dine blir gulaktig (gulsott). Dette kan være tegn på leversykdom
- hevelse i ansiktet, tungen og/eller halsen og/eller svelgevansker eller elveblest, sammen med pusteproblemer som kan være tegn på angioødem
- betydelig økning i blodtrykket ditt (symptomer kan være hodepine, trøtthet, svimmelhet)
- migrenelignende hodepine som forekommer for første gang
- hvis du blir gravid
- hvis du merker tegn på blodpropp, som feks.:
  - smertefull hevelse og rødhet på benet
  - plutselig brystsmerte
  - vanskeligheter med å puste.

For mer informasjon, se avsnittet “Blodpropp i en vene (trombose)”.

**Merk:** FYLREVVY er ikke et prevensjonsmiddel. Hvis det er mindre enn 12 måneder siden din siste menstruasjon eller du er under 50 år, kan du fortsatt trenge prevensjon for å forhindre graviditet. Snakk med legen din hvis du trenger råd.

### **HRT og kreft**

#### **Fortykkelse av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi) og kreft i livmorslimhinnen (endometriekreft)**

HRT-behandling med østrogen alene vil øke risikoen for fortykning av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi) og kreft i livmorslimhinnen (endometriekreft).

Å ta et gestagen i tillegg til østrogen i minst 12 dager av hver 28-dagers syklus beskytter deg mot denne ekstra risikoen. Derfor vil legen din forskrive et gestagen ved siden av hvis du fortsatt har livmoren din. Hvis du har fått fjernet livmoren (hysterektomi), diskuter med legen din om du trygt kan ta dette produktet uten et gestagen.

Hos kvinner som fortsatt har en livmor og som ikke bruker HRT, vil gjennomsnittlig 5 av 1 000 bli diagnostisert med endometriekreft i alderen mellom 50 og 65 år.

For kvinner i alderen 50 til 65 år som fortsatt har en livmor og tar HRT med østrogen alene, vil mellom 10 og 60 kvinner av 1 000 bli diagnostisert med endometriekreft (dvs. mellom 5 og 55 ekstra tilfeller), avhengig av dosen og hvor lenge det er brukt.

FYLREVVY inneholder en høyere dose med østrogen enn andre HRT-preparater med østrogen alene. Risikoen for endometriekreft ved bruk sammen med et gestagen er ikke kjent.

#### **Brystkreft**

Forskning viser at bruk av kombinert østrogen- gestagenbehandling eller HRT med østrogen alene øker risikoen for brystkreft. Den økte risikoen avhenger av hvor lenge du bruker HRT. Den ekstra risikoen blir tydeligere i løpet av 3 års bruk. Etter avsluttet HRT-behandling vil den økte risikoen minske med tiden, men risikoen kan vedvare i 10 år eller mer hvis du har brukt HRT i mer enn 5 år.

#### *Sammenligning*

For kvinner i alderen 50 til 54 år som ikke får HRT-behandling, vil gjennomsnittlig 13 til 17 av 1 000 diagnostiseres med brystkreft over en 5-års periode.

For kvinner på 50 år som begynner å ta HRT med østrogen alene i 5 år vil det være 16-17 tilfeller per 1 000 brukere (dvs. 0 til 3 ekstra tilfeller).

For kvinner på 50 år som får HRT-behandling med østrogen-gestagen i 5 år, vil det være 21 tilfeller hos 1 000 brukere (dvs. 4 til 8 ekstra tilfeller).

For kvinner i alderen 50 til 59 som ikke tar HRT vil gjennomsnittlig 27 av 1 000 bli diagnostisert med brystkreft over en 10-årsperiode.

For kvinner på 50 år som begynner å ta HRT med østrogen alene i 10 år vil det være 34 tilfeller per 1 000 brukere (dvs. 7 ekstra tilfeller).

For kvinner på 50 år som begynner å ta HRT med østrogen-gestagen i 10 år vil det være 48 tilfeller per 1 000 brukere (dvs. 21 ekstra tilfeller).

#### **Undersøk brystene dine regelmessig. Kontakt lege hvis du oppdager forandringer, som f.eks.:**

- fordypninger i huden på brystet
- forandringer i brystvorten
- klumper som du kan se eller kjenne.

Når du får tilbud om å delta i mammografiscreeningprogram rådes du til å gjøre dette. Ved mammografiscreening er det viktig at du informerer sykepleier/helsepersonell som skal ta røntgenbildet om at du bruker HRT, da dette legemiddelet kan øke tettheten av brystene dine, som igjen kan påvirke utfallet av mammografien. Det er ikke sikkert at mammografien vil oppdage alle kulene dersom tettheten av brystet har økt.

#### **Eggstokkreft**

Eggstokkreft er sjeldent, langt mer sjeldent enn brystkreft. Bruk av østrogen alene eller østrogen-gestagen i kombinasjon er forbundet med en noe økt risiko for eggstokkreft.

Risikoen for eggstokkreft varierer med alder. For eksempel, av 2000 kvinner i alderen 50 til 54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 bli diagnostisert med eggstokkreft i løpet av en 5-års periode. For kvinner som har brukt HRT i 5 år vil det være omtrent 3 tilfeller per 2000 brukere (dvs. omtrent 1 ekstra tilfelle).

#### **Effekt av HRT på hjerte og sirkulasjon**

##### **Blodpropp i en vene (trombose)**

Risikoen for **blodpropp i venene** er omtrent 1,3 til 3 ganger høyere hos brukere av HRT enn hos ikke-brukere, spesielt i løpet av det første året med behandling.

Blodpropp kan være alvorlig, og hvis den går til lungene, kan det forårsake brystmerter, pustevansker, besvimelse eller til og med død.

Du har større sannsynlighet for å få blodpropp i venene når du blir eldre og hvis noe av følgende gjelder deg. Informer legen din hvis noen av tilstandene gjelder deg:

- du ikke har mulighet til å bevege deg en lang stund på grunn av stor operasjon, skade eller sykdom (se også avsnitt 3, "Hvis du trenger operasjon")
- du har fedme (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- du har problemer med blodkoagulasjon, og behandles med medisiner for å forhindre blodpropp
- du har nære slektninger som har hatt blodpropp i ben, lunger eller andre organer
- du har systemisk lupus erythematosus (SLE)
- du har kreft.

For symptomer på blodpropp, se "Slutt å bruke FYLREVY og oppsøk lege umiddelbart".

#### *Sammenligning*

Når man ser på kvinner i 50-årene som ikke tar HRT, vil gjennomsnittlig, i løpet av 5 år, 4 til 7 av 1 000 forventes å få en blodpropp i en vene.

For kvinner i 50-årene som har fått HRT med østrogen og gestagen i 5 år, vil det være 9 til 12 tilfeller hos 1 000 brukere (dvs. 5 ekstra tilfeller).

For kvinner i 50-årene som har fått fjernet livmoren og som tar HRT med østrogen alene i 5 år, vil det være 5 til 8 tilfeller hos 1 000 brukere (dvs. 1 ekstra tilfelle).

### **Hjertesykdom (hjerteinfarkt)**

Det finnes ikke dokumentasjon for at HRT-behandling vil forhindre et hjerteinfarkt.

Kvinner over 60 år som bruker HRT med østrogen og gestagen har noe større sannsynlighet for å utvikle hjertesykdom enn de som ikke tar HRT.

For kvinner som har fått fjernet livmoren og får østrogen alene, er den ingen økt risiko for å utvikle hjertesykdom.

### **Slag**

Risikoen for å få slag er omtrent 1,5 ganger høyere hos brukere enn ikke-brukere. Antall ekstra tilfeller på grunn av bruk av HRT vil øke med alder.

### *Sammenligning*

Når man ser på kvinner i 50-årene som ikke tar HRT, vil i gjennomsnitt 8 av 1 000 forventes å få slag i løpet av 5 år. For kvinner i 50-årene som tar HRT, vil det være 11 tilfeller hos 1 000 brukere i løpet av 5 år (dvs. 3 tilfeller ekstra).

### **Andre tilstander**

- HRT-behandling forebygger ikke hukommesssvikt. Det finnes noe dokumentasjon for økt risiko for hukommesssvikt hos kvinner som starter på HRT-behandling etter 65 år. Snakk med legen din for råd.

### **Barn og ungdom**

FYLREVVY skal ikke brukes av barn og ungdom.

### **Andre legemidler og FYLREVVY**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Enkelte legemidler kan påvirke effekten av noen HRT. FYLREVVY har lite potensial til å bli påvirket av andre legemidler.

HRT kan påvirke virkningen av enkelte andre legemidler:

- legemidler mot hepatitt C-virus (HCV) (f.eks. kombinasjonsbehandlinger med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir) kan forårsake økte verdier på blodprøveresultater for leverfunksjon (økning i leverenzymer aminotransferase (ALAT)) hos kvinner som bruker hormonell kombinasjonsprevensjon som inneholder etinyløstradiol. FYLREVVY inneholder estetrol i stedet for etinyløstradiol. Det er ukjent om en økning i leverenzymer ALAT kan forekomme når FYLREVVY brukes sammen med slik kombinasjonsbehandling mot HCV.

### **Laboratorietester**

Dersom du skal ta en blodprøve, fortell legen din eller laboratoriepersonalet at du bruker FYLREVVY, fordi dette kan påvirke resultatet av noen tester.

### **Inntak av FYLREVVY sammen med mat og drikke**

FYLREVVY kan tas med eller uten mat, om nødvendig. Tas sammen med litt vann.

### **Graviditet og amming**

FYLREVVY skal kun brukes av postmenopausale kvinner. Dersom du blir gravid skal du avslutte behandlingen med FYLREVVY og kontakte legen din.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

FYLREVVY har liten eller ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **FYLREVVY inneholder laktose og natrium**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker FYLREVVY**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil prøve å forskrive den laveste dosen som behandler symptomene dine i så kort periode som mulig.

Hos kvinner uten livmor skal FYLREVVY 18,9 mg brukes.

Snakk med legen dersom du tror dosen er for sterk eller ikke sterk nok.

Ta én tablett daglig, omtrent på samme tidspunkt hver dag sammen med litt vann om nødvendig. Kontinuerlig bruk er anbefalt.

Kvinner med intakt livmor kan oppleve uregelmessige blødninger fra skjeden eller gjennombruddsblødninger (spotting) (minimalt blodtap som krever maksimalt én tampong) mens de bruker FYLREVVY. Dette vil hovedsakelig kunne skje i løpet av de første 3 månedene med behandling. Dersom du fortsetter med blødning eller får kraftige blødninger, snakk med legen din. Dersom du fortsatt har en livmor, skal FYLREVVY tas kontinuerlig i kombinasjon med et progestagen som er forskrevet av legen din.

### **Dersom du tar for mye av FYLREVVY**

Det er ikke rapportert alvorlige skadelige konsekvenser ved inntak av for mange FYLREVVY-tabletter. Dersom du tar flere FYLREVVY-tabletter på én gang, kan du føle deg kvalm, få smerter nederst i magen, ømme brystvorter, eller oppleve oppkast eller vaginal blødning.

Hvis du har tatt for mange FYLREVVY-tabletter, eller dersom du oppdager at et barn har fått i seg noen tabletter, bør du kontakte lege eller apotek for råd.

### **Dersom du har glemt å ta FYLREVVY**

Hvis du har glemt å ta en tablett til vanlig tidspunkt, skal du ta den så snart som mulig. Dersom det har gått mer enn 12 timer, skal du ikke ta den glemte tablett, men ta neste tablett til vanlig tidspunkt. Du skal ikke ta en ekstra tablett for å erstatte en glemt dose.

Glemte tabletter kan øke risikoen for gjennombruddsblødning eller spotting hos kvinner som har livmor.

### **Dersom du slutter å ta FYLREVVY**

Du kan slutte å ta FYLREVVY når som helst. Du bør snakke med legen din før du slutter å ta FYLREVVY.

### **Dersom du skal opereres**

Hvis du skal gjennomgå en operasjon, må du informere kirurgen om at du bruker FYLREVVY. Det kan være nødvendig å slutte å ta FYLREVVY cirka 4 til 6 uker før operasjonen for å redusere risikoen for

blodpropp (se avsnitt 2, Blodpropp i en vene). Spør legen din når du kan begynne å ta FYLREVVY igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende sykdommer rapporteres oftere hos kvinner som bruker HRT sammenlignet med kvinner som ikke bruker HRT:

- brystkreft
- unormal vekst eller kreft i livmorslimhinnen (endometriehyperplasi eller -kreft)
- eggstokkreft
- blodpropp i venene i ben eller lunger (dyp venetrombose)
- hjertesykdom
- slag
- sannsynligvis hukommelsessvikt hvis HRT startes i alderen over 65 år.

Det er ingen erfaring med HRT som inneholder estetrol.

For mer informasjon om disse bivirkningene, se avsnitt 2.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av FYLREVVY:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- vaginal blødning
- fortykkelse av livmorslimhinnen (endometriefortykkelse)

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- soppinfeksjon i skjeden (candidiasis)
- svulst som ikke er kreft, i livmoren (uterint leiomyom)
- svimmelhet
- smerter nederst i magen (abdominalsmerter)
- magesmerter (abdominalsmerter)
- oppblåsthet
- kvalme
- forstoppelse
- smerter i armer eller ben
- unormal vekst av livmorslimhinnen (uordnet proliferativt endometrium)
- brystmerter
- ømme bryster
- smerter i brystvortene
- sammentrekninger i livmoren
- utflod fra skjeden
- kløe i vulva eller skjede (vulvovaginal kløe)
- ekstrem tretthet (asteni)
- vektøkning

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- skadelige blodpropper i en vene, for eksempel
  - i et ben eller en fot (dyp venetrombose)
  - i en lunge (lungeemboli)
- kløende hudutslett (urtikaria)
- kraftig fortykkelse av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi)
- polypper (små utvekster) i livmoren

- livmorslimhinnen vokser inn i muskellaget i livmoren (adenomyose)
- kul i brystene
- hovne bryster
- væskefylt blære i eggstokkene (ovariecyste)
- hevelse i armer eller ben (perifer hevelse)

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av andre hormonbehandlinger (HRT):

- sykdom i galleblæren
- ulike hudlidelser:
  - misfarging av huden, spesielt i ansikt eller på hals, kjent som «graviditetsflekker» (kloasma)
  - smertefulle rødlige knuter i huden (erythema nodosum)
  - utslett med røde flekker som kan se ut som målskiver eller sår (erythema multiforme)

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer FYLREVV

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av FYLREVV

- Virkestoffet er estetrol.

*FYLREVV 14,2 mg filmdrasjerte tablett*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

*FYLREVV 18,9 mg filmdrasjerte tablett*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: Laktosemonohydrat, natriumstivelseglykonat (se avsnitt 2 «FYLREVV inneholder laktose og natrium»), maisstivelse, povidon K30, magnesiumstearat (E 572).

Tablettedrasjering: Hypromellose (E 464), hydroksypropylcellulose (E 463), talkum (E 553b), hydrogenert bomullsfrøolje, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

### Hvordan FYLREVV ser ut og innholdet i pakningen

*FYLREVV 14,2 mg filmdrasjerte tablett*

Den filmdrasjerte tablett er oransje, 6 mm i diameter, rund, bikonveks, preget med en dråpeform på den ene siden.

*FYLREVY 18,9 mg filmdrasjerte tablett*

Den filmdrasjerte tablett er gul, 6 mm i diameter, rund, bikonveks, preget med en dråpeform på den ene siden.

FYLREVY leveres i gjennomsiktig PVC/aluminium blister som inneholder 28 filmdrasjerte tablett i en yttereske med etui for oppbevaring.

Pakningsstørrelser: 28, 84 eller 168 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Tyskland

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.