

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

FYLREVVY 14,2 mg filmdragerade tabletter

FYLREVVY 18,9 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

FYLREVVY 14,2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

*Hjälpämne med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 42,9 mg laktosmonohydrat.

FYLREVVY 18,9 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

*Hjälpämne med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 37,9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

FYLREVVY 14,2 mg filmdragerade tabletter

Den filmdragerad tablett är orange, 6 mm i diameter, rund, bikonvex med en droppformad prägling på ena sidan.

FYLREVVY 18,9 mg filmdragerade tabletter

Den filmdragerad tablett är gul, 6 mm i diameter, rund, bikonvex med en droppformad prägling på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Menopausal hormonbehandling (MHT) vid östrogenbristsymtom hos hysterektomerade postmenopausala kvinnor.

Menopausal hormonbehandling (MHT) vid östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor med kvarvarande uterus och där det har gått mer än 12 månader efter senaste menstruation.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

FYLREVVY är en produkt som innehåller endast östrogen.

### Dosering

En tablett ska tas oralt en gång om dagen vid ungefär samma tidpunkt med eller utan föda, och om nödvändigt med en mindre mängd vatten.

Kontinuerlig administrering rekommenderas.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

#### *Kvinnor med livmoder*

Behandlingen ska påbörjas med FVLREVVY 14,2 mg. Om tillräcklig symtomlindring inte uppnås kan dosen ökas till FVLREVVY 18,9 mg.

Progestagen som är godkänd för tillägg till östrogenbehandling ska läggas till kontinuerligt.

#### *Hysterektomerade kvinnor*

Dosen ska vara FVLREVVY 18,9 mg.

Hos hysterektomerade kvinnor rekommenderas inte något progestagentillägg, förutom om patienten tidigare har diagnostiserats med endometriosis.

#### *Behandlingsstart eller ändring av behandling*

För kvinnor som inte tidigare fått MHT och för patienter som byter från MHT-produkter med enbart östrogen eller från en kontinuerlig kombinerad MHT-produkt, kan behandlingen påbörjas valfri dag. För kvinnor som byter från cyklisk eller sekventiell MHT regim, ska behandlingen påbörjas dagen efter att den tidigare behandlingen har avslutats.

#### *Glömd tablett*

Om en tablett glöms ska den tas så snart som möjligt. Om mer än 12 timmar har gått ska behandlingen återupptas med nästa tablett utan att den glömda tabletten tas.

Glömd tablett kan öka sannolikheten för genombrottsblödning eller stänklödning för kvinnor som har kvar sin livmoder.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Estetrol är kontraindicerat till kvinnor med allvarlig leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till det normala (se avsnitt 4.3).

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Estetrol rekommenderas inte till kvinnor med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av estetrol hos ungdomar för indikationen MHT för östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

#### *Äldre*

Estetrol har inte studerats med avseende på säkerhet och effektivitet hos kvinnor som påbörjar behandling efter 65 års ålder.

Ingen dosrekommendation kan göras för denna population.

## Administreringsätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad vaginal blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom, så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Porfyri

### **4.4 Varningar och försiktighet**

I den pivotala fas III studien med icke-hysterektomerade kvinnor som har haft sin senaste menstruation för mer än 12 månader sedan behandlade med estetrol 18,9 mg kontinuerligt kombinerat med progesteron (P4) 100 mg (se även avsnitt 4.8) var andelen vaginal blödning 66,8 % och stort proliferativt endometrium 5,4 %. Högre P4 doser och andra gestagen godkända för östrogen behandling kan användas, emellertid är inte säkerhets och tolerabilitetsdata tillgängliga för kombination med estetrol.

För behandling av postmenopausala symtom ska behandling med estetrol endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. I samtliga fall bör en noggrann värdering av risk/nytta balansen göras minst en gång per år och MHT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med MHT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

#### Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan MHT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan).

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

#### Tillstånd som kräver uppföljning

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten följas upp speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med estetrol:

- Myom (muskelknutor i livmodern) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)

- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otokleros

#### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulstot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

#### Endometriehyperplasi och karcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade riskökningen för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen i en kontinuerlig kombinerad östrogen-gestagen-behandling till icke hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen MHT.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometriosis, om det finns kvarvarande endometriosis.

#### Bröstcancer

De samlade bevisen tyder på en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Denna risk är beroende av MHT-behandlingens längd.

##### *Behandling med enbart östrogen*

Women's Health Initiative (WHI)-studien fann ingen ökad risk av bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen MHT. Observationella studier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer, som är väsentligt lägre än hos kvinnor som behandlats med en kombination av östrogen och gestagen (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor meta-analys visar att efter avslutad behandling minskar den ökade risken med tiden. Tiden som krävs för att återgå till utgångsläget beror på varaktigheten av tidigare MHT-behandling. Vid MHT-behandling i mer än 5 år kan risken kvarstå i upp till 10 år eller mer.

MHT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

### Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar MHT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen och gestagen, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan användning av kombinerade MHT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

### Venös tromboembolisk sjukdom

MHT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av MHT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och MHT kan öka denna risk. MHT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet och postpartum perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4 till 6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är MHT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför MHT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### Kranskärllsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärllsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen och gestagen eller enbart östrogen MHT.

### *Behandling med enbart östrogen*

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

### Ischemisk stroke

Behandling med kombinerad östrogen gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med MHT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

### Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med östrogenerättning eller MHT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan framkalla eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbunden jod (PBI), tyroxin (T4) nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och triiodotyronin (T3) nivåer (mätt med RIA). T3 resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa 1 antitrypsin, ceruloplasmin).

Användning av MHT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen MHT efter 65 års ålder.

### Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT)

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C virus infektioner med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var förhöjda ALAT-värden upp till 5 gånger större än den översta gränsen för vad som är normalt betydligt vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel så som kombinerade hormonella preventivmedel.

Dessutom observerades även hos patienter som behandlades med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir förhöjda ALAT-värden hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol och ombitasvir/paritaprevir/ritonavi och dasabuvir med eller utan ribavirin hade förhöjda ALAT-värden i nivå med dem som inte fått östrogen. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa östrogener bör emellertid försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

### Excipienter

#### *Laktos*

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, det vill säga i praktiken "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Påverkan av andra läkemedel på estetrol

Estetrol glukuroniseras huvudsakligen av UDP-glukuronosyltransferas (UGT) 2B7-enzym. Ingen kliniskt relevant interaktion observerades med estetrol och den starka UGT-hämmaren valproinsyra. Cytokrom P450 (CYP450) enzymer spelar ingen större roll i metabolismen av estetrol. En interaktion mellan estetrol och substanser som är kända för att inducera eller hämma CYP450-enzym är därför osannolik.

### Påverkan av estetrol på andra läkemedel

Baserat på in vitro-hämmningsstudier är det osannolikt att estetrol interagerar med andra aktiva substansers metabolism.

### Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C virus infektioner med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var förhöjda ALAT-värden upp till 5 gånger större än den översta gränsen för vad som är normalt betydligt vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel så som kombinerade hormonella preventivmedel.

Dessutom observerades även hos patienter som behandlades med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir förhöjda ALAT-värden hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom hormonella preventivmedel.

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol och ombitasvir/paritaprevir/ritonavi och dasabuvir med eller utan ribavirin hade förhöjda ALAT-värden i nivå med dom som inte fått östrogen. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa östrogener bör emellertid försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4.).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

FYLREVVY är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling, måste behandlingen omedelbart avbrytas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på erfarenhet från djur kan skadliga effekter på grund av hormonell verkan av de aktiva substanserna inte uteslutas.

Resultaten av de flesta epidemiologiska studier hittills som är relevanta för oavsiktlig exponering av östrogen hos foster indikerar ingen teratogen eller fostertoxiska effekter.

### Amning

FYLREVVY är inte indicerat under amning.

### Fertilitet

FYLREVVY är inte indicerat för fertila kvinnor.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

FYLREVVY har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna för icke hysterektomerade kvinnor efter menopaus som har haft sin senaste menstruation för minst 12 månader sedan som tagit estetrol i kombination med progesteron är endometrieförtjockning (> 4 mm, 71,3 %), vaginal blödning (66,8 %) och stort proliferativt endometrium (5,4 %). Övriga vanligaste rapporterade biverkningar hos kvinnor med eller utan livmoder är ömma bröst (8,7 %) och bröstspänningar (5,6 %). Förutom livmoderrelaterade biverkningar, finns ingen skillnad i säkerhetsprofilen mellan kvinnor med eller utan livmoder.

##### *Lista över biverkningar i tabellform*

Säkerheten av estetrol utvärderades i en klinisk fas 2 och två kliniska fas 3 studier (Studie 1 och Studie 2) som inkluderade 2 606 kvinnor efter menopaus (1 290 behandlades med enbart 14,2 mg eller 18,9 mg estetrol, 463 kvinnor behandlades med placebo och 853 kvinnor med minst 12 månader sedan senaste menstruation behandlades med estetrol 18,9 mg kontinuerligt i kombination med P4 100 mg).

Biverkningar som har identifierats under kliniska studier anges nedan i tabell 1 och klassificeras enligt MedDRA:s organklass och frekvens; mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre

vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar**

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<b>Infektioner och infestationer</b>		Svampinfektion i underlivet	
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)</b>		Myom i livmodern	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Yrsel	
<b>Blodkärl</b>			Venös tromboembolism
<b>Magtarmkanalen</b>		Smärta i lägre delen av buken <sup>a</sup> Buksmärta Utspänd buk Illamående Förstoppning	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Smärta i extremitet	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Vaginal blödning Endometrieförtjockning	Stört proliferativt endometrium Bröstspänningar Ömma bröst Smärta i bröstvårtan Livmoderspasm Vaginal flytning Vulvovaginal klåda	Endometriesjukdom Endometriepolyp <sup>c</sup> Adenomyos Knöl i bröstet <sup>d</sup> Svullna bröst <sup>e</sup> Ovarialcysta
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Asteni	Perifer svullnad
<b>Undersökningar och provtagningar</b>		Viktökning	

<sup>a</sup> Inkluderar bäckensmärta

<sup>b</sup> Inkluderar livmoderblödning och blödning mellan menstruationerna.

<sup>c</sup> Inkluderar livmoderhals- och livmoderpolyper.

<sup>d</sup> Inkluderar phyllodes-tumör, bröstcysta, onormal bröstskanning

<sup>e</sup> Inkluderar bröstförstoring, bröstsvullnad

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Risken för bröstcancer*

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- För kvinnor som tagit enbart östrogen är en eventuell ökad risk påtagligt lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se sektion 4.4).

- Absoluta riskbedömningar baserade på resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största observationella studien presenteras nedan:

### Meta-analys av den största observationella studien

#### Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning för kvinnor med BMI (27 kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid start av MHT (år)	Extra fall per 1 000 under en 5 årsperiod bland kvinnor som aldrig använt MHT (50 – 54 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt MHT efter 5 år
<b>Enbart östrogen MHT</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinerad östrogen-gestagenbehandling</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Bakgrundsincidensen är tagen från England under 2015 för kvinnor med BMI = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Observera att bakgrundsincidensen av bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

#### Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 10 års användning för kvinnor med BMI (27 kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid start av MHT (år)	Extra fall per 1 000 under en 10 årsperiod bland kvinnor som aldrig använt MHT (50 – 59 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt MHT efter 10 år
<b>Enbart östrogen MHT</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinerad östrogen-gestagenbehandling</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Bakgrundsincidensen är tagen från England under 2015 för kvinnor med BMI = 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Observera att bakgrundsincidensen av bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

#### US WHI studier - adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebo-gruppen efter 5 år*	Relativ risk & 95% CI	Extra fall per 1000 kvinnor som använt MHT under en 5 årsperiod* (95 % CI)
<b>CEE enbart östrogen</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE+MPA östrogen &amp; gestagen‡</b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\* WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer

‡ När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt MHT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingssären: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

#### Risken för endometrie-cancer

- Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder MHT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen MHT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av ett gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad MHT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (Relativ Risk på 1.0 (0.8-1.2)).

#### *Ovarialcancer (Äggstockscancer)*

Användning av MHT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen och gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder MHT jämfört med kvinnor som aldrig använt MHT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31 – 1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar MHT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar MHT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

#### *Risk för venös tromboembolism*

MHT är associerat med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av MHT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

#### **WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning**

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebo-gruppen över 5 års tid	Relativ risk & 95% CI	Extra fall per 1000 MHT användare
<b>Enbart oralt östrogen*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Kombinerat oralt östrogen-gestagen</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\* Studie på kvinnor utan livmoder

#### *Risk för kranskärslsjukdom*

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen och gestagen MHT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

#### *Risk för ischemisk stroke*

- Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen och gestagenbehandling är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av MHT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder MHT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

#### **WHI-studierna kombinerade – Adderad risk av stroke\* över 5 års användningstid**

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebo-gruppen över 5 års tid	Relativ risk & 95% CI	Extra fall per 1000 MHT användare över 5 års tid
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\*ingen differentiering gjord mellan ischemisk stroke och haemorragisk stroke.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.\*

## **4.9 Överdoser**

Symptom på överdos av östrogen är illamående, kräkningar, ömma bröst, yrsel, buksmärtor, dåsighet/trötthet och blödningar kan förekomma. Baserat på studier genomförda med en enda dos på 94,4 mg och multipla doser på 37,8 mg estetrol, kan även känsliga bröstvårtor och värk i bäckenet förekomma.

Det finns inget specifikt motgift, och behandlingen bör vara symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könssystemet, naturliga och halvsyntetiska östrogener, vanliga, ATC-kod: G03CA10

#### Verkningsmekanism

Den aktiva substansen, syntetiskt estetrol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent, estetrol som produceras under graviditet av det mänskliga fostrets lever.

Estetrol ersätter förlusten av östrogenproduktion hos kvinnor i klimakteriet och lindrar klimakteriebesvär, inklusive vasomotoriska symtom (VMS).

#### Information från kliniska prövningar

Den kliniska effekten och säkerheten av estetrol 14,2 mg och 18,9 mg utvärderades i två kliniska multicenter fas 3 studier (Trial 1 och Trial 2). Båda studierna hade två delar: del 1 (randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad) som i huvudsak fokuserade på effekt, och del 2 (öppen studie, enarmad) som fokuserade på säkerhet.

#### *Lindring av symtom på östrogenbrist*

Effekten av estetrol för lindring av VMS utvärderades hos postmenopausala kvinnor med måttlig till svår VMS i del 1 i Trial 1 och 2. Totalt randomiserades 628 hysterektomerade kvinnor (av vilka 419 behandlades med estetrol 14,2 mg och 18,9 mg och 209 behandlades med placebo) och 591 icke-hysterektomerade kvinnor (av vilka 392 behandlades med estetrol 14,2 mg och 18,9 mg och 199 behandlades med placebo).

De fyra primära effektmått för båda studierna var förändringen från baslinjen i veckovis frekvens och genomsnittlig svårighetsgrad av måttlig till svår VMS vid 4 och 12 veckor.

Lindring av menopausala symtom erhöles under de första veckorna av behandling och bibehölls under hela behandlingsperioden.

I de båda pivotala kliniska prövningarna, inklusive kvinnor som inte genomgått hysterektomi och som hade minst 12 månader sedan senaste menstruation samt kvinnor som genomgått hysterektomi, visade dagliga orala doser av estetrol 14,2 mg och 18,9 mg statistisk signifikant minskning av veckovis frekvens av måttlig till svår VMS vid 4 veckors behandling jämfört med placebo. Den statistiskt signifikanta minskningen bibehölls efter 12 veckors behandling.

En tablett dagligen av estetrol 18,9 mg visade statistisk signifikant minskning av allvarlighetsgraden av måttlig till svårt VMS vid 4 och 12 veckor jämfört med placebo. En statistisk signifikant minskning av allvarlighetsgraden av VMS observerades också med estetrol 14,2 mg vid båda tidpunkterna i Trial 1, men inte i Trial 2.

Resultaten (post-hoc-analyser) av ändringen i veckofrekvens och den genomsnittliga allvarlighetsgraden av måttlig till svår VMS från Trial 1 och Trial 2 presenteras i Tabell 2 för estetrol 14,2 mg och i Tabell 3 för estetrol 18,9 mg.

**Tabell 1: Effekten av estetrol 14.2 mg gällande veckofrekvens och genomsnittlig allvarlighetsgrad av måttlig till svår VMS vid vecka 4 och 12 – icke- hysterektomerade kvinnor som hade minst 12 månader sedan senaste menstruation samt kvinnor som genomgått hysterektomi (Trial 1, del 1 and Trial 2, del 1)**

Parameter	Trial 1, del 1		Trial 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>Baslinje</b>				
Medelvärde (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
<b>Ändring från baslinje till vecka 4</b>				
LS-medelvärde (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
LS-medelvärde skillnad vs. placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
95% CI	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
p-värde vs. placebo	0,0181	-	0,0249	-
<b>Ändring från baslinje till vecka 12</b>				
LS-medelvärde (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
LS-medelvärde skillnad vs. placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
95% CI	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
p-värde vs. placebo	0,002	-	0,0020	-
<b>Allvarlighetsgrad av VMS</b>				
<b>Baslinje</b>				
Medelvärde (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
<b>Ändring från baslinje till vecka 4</b>				
LS-medelvärde (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-medelvärde skillnad vs. placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
95% CI	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
p-värde vs. placebo	0,0096	-	0,5901	-
<b>Ändring från baslinje till vecka 12</b>				
LS-medelvärde (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-medelvärde skillnad vs. placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
95% CI	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
p-värde vs. placebo	<0,0001	-	0,8533	-

CI: konfidensintervall; L-medelvärde: minstakvadratmetoden medeländring från baslinjen utvärderad från en MMRM modell; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures; SD: standardavvikelse; SE: standardfel

**Table 2: Effekten av estetrol 18.9 mg gällande veckofrekvens och genomsnittlig allvarlighetsgrad av måttlig till svår VMS vid vecka 4 och 12 – icke- hysterektomerade kvinnor som hade minst 12**

**månader sedan senaste menstruation samt kvinnor som genomgått hysterektomi (Trial 1, Part 1 and Trial 2, Part 1)**

Parameter	Trial 1, del 1		Trial 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>Baslinje</b>				
Medelvärde (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
<b>Ändring från baslinje till vecka 4</b>				
LS-medelvärde (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
LS-medelvärde skillnad vs. placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
95% CI	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
p-värde vs. placebo	0,0002	-	0,0138	-
<b>Ändring från baslinje till vecka 12</b>				
LS Mean (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,6,1 (2,789)	-45,01 (2,916)
LS Mean Difference vs. placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
95% CI	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
p-värde vs. placebo	<0,0001	-	0,0002	-
<b>Severity of VMS</b>				
<b>Baseline</b>				
Medelvärde (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
<b>Ändring från baslinje till vecka 4</b>				
LS-medelvärde (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
LS-medelvärde skillnad vs. placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
95% CI	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
p-värde vs. placebo	0,0022	-	0,0075	-
<b>Ändring från baslinje till vecka 12</b>				
LS-medelvärde (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
LS-medelvärde skillnad vs. placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
95% CI	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
p-värde vs. placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

CI: konfidensintervall; L-medelvärde: minstakvadratmetoden medeländring från baslinjen utvärderad från en MMRM modell; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures; SD: standardavvikelse; SE: standardfel

**Endometriesäkerhet**

Endometriesäkerheten med estetrol 18,9 mg, kontinuerlig i kombination med P4 100 mg utvärderades hos 349 icke-hysterektomerade kvinnor efter klimakteriet i en 1 års öppen studie (Trial 1 del 2) varav vilka 325 hade en utvärderbar endometriebiopsi efter 1 år. I undergruppen kvinnor som hade minst 12 månader sedan senaste menstruation, utvärderades endometriesäkerhet hos 316 kvinnor varav vilka 298 hade en utvärderbar endometriebiopsi efter 1 år.

Under de kliniska studierna utvärderades endometriebiopsier vid 12 månader vid tidigt avbrytande och visade 1 fall av endometriehyperplasi utan atypi, inget fall av endometriehyperplasi med atypi och inget fall av endometrie cancer (N=1/325, 0,3%; 2-sidig 95 % CI: 0,0 – 1,7%). Vid post-hoc-analys av undergruppen kvinnor som hade minst 12 månader sedan senaste menstruation (n=298), var punktestimatet 0,3% (2-sidig 95 % CI: 0,0 – 1,9 %).

## Blödningsmönster

I Trial 1 del 2 fick 853 icke-hysterektomerade kvinnor som hade minst 12 månader sedan senaste menstruation 18,9 mg estetrol med P4 100 mg kontinuerligt i upp till 53 veckor. Frånvaro av blödning eller stänklödning sågs hos 37,8 % av kvinnorna under behandlingsmånad 10–12. Blödning eller stänklödning uppträdde hos 77,2 % av kvinnorna under de första tre behandlingsmånaderna och hos 62,2 % av kvinnorna under behandlingsmånad 10–12.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Estetrol absorberas snabbt efter intag. Efter intag av estetrol 14,2 mg och 18,9 mg i tablettform uppnås genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer på respektive 17,9 ng/ml och 17,3–20,75 ng/ml efter 0,47–0,63 timmar efter engångsintag. Exponeringen för estetrol är ungefär lika stor oavsett födointag. Den maximala observerade plasmakoncentrationen av estetrol ( $C_{\max}$ ) reduceras med ungefär 50 % efter födointag. Maximal estetrolkoncentration uppnås snabbare i fastande tillstånd (mediantid för maximal observerad plasmakoncentration ( $T_{\max}$ )) 0,5 timmar under fastande tillstånd jämfört med 1 timme vid födointag).

Baserat på resultaten från massbalansstudien uppskattades biotillgängligheten för estetrol till åtminstone 69 %.

Efter flera doser av estetrol 14,2 mg som tagits en gång dagligen i 14 dagar var median  $T_{\max}$  ungefär 0,5 timmar. Steady state uppnås efter 6 till 8 dagar. Vid steady state var  $C_{\max}$  16,69 ng/ml, medelkoncentrationen 3,08 ng/ml och minimal koncentration (dalvärde) 1,42 ng/ml.

Efter flera doser av estetrol 18,9 mg som tagits en gång dagligen i 8 dagar var median  $T_{\max}$  ungefär 0,5 timmar. Steady state uppnås efter 6 till 8 dagar. Vid steady state var  $C_{\max}$  19,6 ng/ml, medelkoncentrationen 3,50 ng/ml och minimal koncentration (dalvärde) 1,59 ng/ml.

### Distribution

Farmakokinetiken av estetrol karakteriseras av en snabb distributionsfas. Den distribueras och troligen reabsorberas genom enterohepatisk cirkulation under de första 18 timmarna efter oralt intag. Distributionsvolymen som fastställdes efter oral administrering av en engångsdos på 14,2 mg var hög, vilket indikerar att estetrol distribueras i stor utsträckning i vävnaderna.

Estetrol binds inte till SHBG. Estetrol uppvisade måttlig bindning till humana plasmaproteiner (45.5 till 50,4 %). Estetrol är jämnt fördelat mellan röda blodkroppar och plasma.

*In vitro*-studier indikerade att estetrol är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancer-resistensprotein (BCRP)-transportörer. Samtidig administrering av läkemedel som påverkar aktiviteten hos P-gp och BCRP är dock osannolikt att resultera i en kliniskt relevant läkemedelsinteraktion med estetrol.

### Metabolism

Efter oral administrering genomgår estetrol omfattande fas 2-metabolism för att bilda glukuronid- och sulfatkonjugat. De två huvudmetaboliterna, estetrol-3-glucuronid och estetrol-16-glucuronid har försumbar östrogen aktivitet. UGT2B7 är den dominerande UGT-isoformen som är involverad i metabolismen av estetrol till en direkt glukuronid. Estetrol genomgår sulfatering, huvudsakligen av specifikt östrogensulfotransferas (SULT1E1).

### Eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) av estetrol observerades vara cirka 24 timmar både efter en engångsadministrering och under steady-state-förhållanden.

Efter administrering av en enda oral lösning av 15 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-estetrol detekterades cirka 69 % av den totala återvunna radioaktiviteten i urin och 21,9 % i avföring.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Estetrolplasmanivåerna visar ingen relevant avvikelse från dosproportionaliteten över ett dosintervall på 4,7 mg upp till 94,4 mg (engångsadministrering).

#### Steady-state-förhållanden

Steady state uppnås efter 6 till 8 dagar. Efter upprepad oral administrering av estetrol en gång dagligen är de maximala plasmakoncentrationerna av 14,2 mg estetrol och 18,9 mg estetrol cirka 16,69 ng/ml respektive 19,60 ng/ml, och uppnås 0,18–2 timmar efter dosering. Genomsnittliga plasmakoncentrationer är 3,08 ng/ml respektive 3,50 ng/ml. Ackumuleringen är mycket begränsad med en daglig arean under kurvan (AUC) vid steady-state som är 60 % större än efter en engångsdos och ingen observerad ökning av  $C_{\max}$ .

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt leverfunktion*

En studie har genomförts med en engångsdos av estetrol 18,9 mg administrerad till kvinnliga försökspersoner med normal leverfunktion, mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A), måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) och allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C).

Resultaten visar att förhållandet  $C_{\max}$  och area  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  för estetrol var ~1,7-faldig respektive ~1,1-faldig vid måttlig leverfunktionsnedsättning jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion, och ~5,4-faldig respektive ~1,9-faldig vid allvarlig leverfunktionsnedsättning jämfört med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2)

##### *Nedsatt njurfunktion*

En studie för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken för estetrol har genomförts med en engångsdos av estetrol 18,9 mg administrerad till kvinnliga försökspersoner med normal njurfunktion, mild njurfunktionsnedsättning (absolut glomerulär filtrationshastighet (GFR) <90 till  $\geq 60$  ml/min), måttlig njurfunktionsnedsättning (GFR <60 till  $\geq 30$  ml/min) och grav njurfunktionsnedsättning (GFR <30 ml/min).

$C_{\max}$  och  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  för estetrol var ~1,7-faldig respektive ~1,1-faldig vid måttlig njurfunktionsnedsättning jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion och ~1,8-faldig respektive ~2,3-faldig vid grav njurfunktionsnedsättning jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

Njureclearance (CL<sub>r</sub>) minskade med 20 % i gruppen med mild njurfunktionsnedsättning, 40 % i gruppen med måttlig njurfunktionsnedsättning och 71 % i gruppen med grav njurfunktionsnedsättning jämfört med gruppen med normal njurfunktion.

Studieresultaten indikerar att ökningen av estetrolplasmaexponering hos personer med måttlig och svår njurfunktionsnedsättning jämfört med personer med normal njurfunktion kan vara av klinisk relevans (se avsnitt 4.2).

#### Övriga särskilda populationer

##### *Etniska grupper*

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för estetrol mellan japanska och kaukasiska kvinnor har observerats efter administrering av en engångsdos av 14,2 mg estetrol.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier av toxicitet vid upprepad dosering med estetrol har indikerat förväntade östrogena effekter. I synnerhet har reproduktionstoxicitetsstudier visat embryonala och fostertoxiska effekter hos djur, vilka anses vara artspecifika.

Estetrol anses inte vara genotoxisk. Det är dock känt att könshormoner på grund av sin hormonella verkan kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Studier av miljöriskbedömningar har visat att X kan utgöra en risk för vattenmiljön och grundvattenmiljön.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Majsstärkelse

Povidon K30

Magnesiumstearat (E572)

#### *Tablettdragering*

Hypromellos (E464)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Talk (E553b)

Bomullsfröolja, hydrogenerad

Titaniumdioxid (E171)

Järnoxid, gul (E172)

Järnoxid, röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Transparant PVC/aluminium blister innehållande 28 filmdragerade tabletter i en kartong med ett förvaringsetui.

#### Förpackningsstorlekar

28, 84 och 168 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

FYLREVY 14,2 mg filmdragerade tablett

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18,9 mg filmdragerade tablett

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD månad ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

FYLREVVY 14,2 mg filmdragerade tabletter  
estetrol

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

FYLREVVY 14,2 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

FYLREVVY 14,2 mg filmdragerade tabletter  
estetrol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ FÖRVARINGSETUIET**

**FÖRVARINGSETUI**

Fylrevy

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

FYLREVVY 18,9 mg filmdragerade tabletter  
estetrol

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

FYLREVVY 18,9 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

FYLREVVY 18,9 mg filmdragerade tabletter  
estetrol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ FÖRVARINGSETUIET**

**FÖRVARINGSETUI**

Fylrevy

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

FYLREVVY 14,2 mg filmdragerade tabletter

FYLREVVY 18,9 mg filmdragerade tabletter

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad FYLREVVY är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar FYLREVVY
3. Hur du tar FYLREVVY
4. Eventuella biverkningar
5. Hur FYLREVVY ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad FYLREVVY är och vad det används för**

FYLREVVY är en hormonersättningsterapi (Menopausal hormonbehandling - MHT). Det innehåller det naturliga östrogen hormonet estetrol. FYLREVVY används hos:

- kvinnor efter klimakteriet som har fått sin livmoder borttagen (genomgått hysterektomi)
- kvinnor efter klimakteriet som har en intakt livmoder (inte genomgått hysterektomi) och där det har gått mer än 12 månader efter senaste menstruation.

#### **Lindring av symptom som uppkommer efter klimakteriet**

Under klimakteriet minskar mängden östrogen hos kvinnor. Detta kan förorsaka symptom så som varmt ansikte, hals och bröst ("värmevallningar"). FYLREVVY minskar dessa symptom efter klimakteriet. Du kommer enbart få FYLREVVY om dina symptom allvarligt hindrar ditt dagliga liv.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar FYLREVVY**

##### **Medicinsk historia och regelbundna kontroller**

Användning av MHT medför risker som måste värderas när man beslutar för att börja använda detta eller fortsätta använda det.

Det finns begränsad erfarenhet av behandling av kvinnor med för tidigt klimakterie (på grund av äggstockssvikt eller operation). Om du har för tidigt klimakterie kan riskerna med användning av MHT vara annorlunda. Prata med din läkare.

Innan du påbörjar (eller återupptar) MHT kommer läkaren fråga dig om din egen och dina närmaste släktingars sjukdomshistoria. Din läkare kan besluta om en fysisk undersökning. Detta kan inkludera undersökning av dina bröst och/eller en gynekologisk undersökning om nödvändigt.

När du har påbörjat med FYLREVVY bör du besöka din läkare för regelbundna kontroller (minst en gång per år). Diskutera fördelar och risker med att fortsätta med FYLREVVY med din läkare vid dessa kontroller.

Gå till regelbunden mammografiscreening enligt din läkares rekommendation.

### Ta inte FYLREVVY

Om någon av punkterna gäller dig. Om du är osäker på någon av punkterna nedan, **prata med din läkare** innan du tar FYLREVVY.

- Om du är **allergisk** mot estetrol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har eller har haft **bröstcancer**, eller om du misstänker att du har det
- Om du har **cancer som är känslig för östrogen**, så som cancer i livmoderslemhinnan (endometrium), eller om du misstänker att du har det
- Om du har **oförklarliga blödningar från underlivet**
- Om du har **förtjockning av livmoderslemhinnan** som du inte behandlas för
- Om du har eller har haft **blodpropp i en ven** (trombos), så som i benen (djup ventrombos) eller i lungorna (lungemboli)
- Om du har en **blodkoagulationsrubbnig** (så som Protein C, protein S eller antitrombinbrist)
- Om du nyligen haft en sjukdom förorsakad av blodproppar i artärerna, så som **hjärntinfarkt, stroke eller kärlekskramp**
- Om du har eller har haft en **leversjukdom** och dina leverfunktionstester inte gått tillbaka till det normala
- Om du har en sällsynt blodsjukdom som kallas ”porfyri” som ärvs i familjer (ärfilig).

Om någon av de ovanstående tillstånden uppkommer för första gången när du tar FYLREVVY ska du sluta ta det omedelbart och kontakta din läkare omgående.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar FYLREVVY.

Tala om för din läkare om du har eller har haft någon av följande problem innan du påbörjar behandlingen eftersom dessa kan återkomma eller förvärras under behandling med FYLREVVY. I så fall bör du träffa din läkare för tätare kontroller:

- muskelknutor i livmodern
- tillväxt av livmoderslemhinnan utanför livmodern (endometriosis) eller en historia av överdriven tillväxt av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi)
- ökad risk för att utveckla blodproppar (se ”Blodproppar i en ven (trombos)”)
- ökad risk att få östrogenkänslig cancer (t.ex. att ha en mamma, syster eller mormor som har haft bröstcancer)
- högt blodtryck
- leversjukdom, såsom en godartad levertumör
- diabetes
- gallsten
- migrän eller svår huvudvärk
- en sjukdom i immunsystemet som drabbar många organ i kroppen (systemisk lupus erythematosus, SLE)
- epilepsi
- astma
- en sjukdom som påverkar trumhinnan och hörseln (otosklerosis)
- en mycket hög nivå av fett i blodet (triglycerider)
- vätskeretention på grund av hjärt- eller njurproblem;
- ärftligt och förvärvat angioödem

## **Sluta ta FYLREVY och uppsök läkare direkt**

Om du märker något av följande när du tar MHT:

- något av tillstånden nämnt under ”Ta inte FYLREVY” avsnittet
  - din hud eller ögonvitor gulnar (gulshot). Detta kan vara ett tecken på leversjukdom
  - ansikte, tunga och/eller halsen svullnar och/eller svårighet att svälja eller nässelfeber, tillsammans med andningssvårigheter som kan vara ett tecken på angioödem
  - betydande ökning av blodtrycket (symptom kan vara huvudvärk, trötthet, yrsel)
  - migränliknande huvudvärk som uppkommer för första gången
  - om du blir gravid
  - om du märker tecken på blodpropp, tex.
    - smärtsam svullnad eller rodnad på benen
    - plötslig smärta i bröstet
    - svårighet att andas
- För mer information se ”Blodproppar i en ven (trombos)”

Observera: FYLREVY är inget preventivmedel. Om det gått mindre än 12 månader sen senaste menstruation eller om du är under 50 år, kan du fortfarande behöva använda ytterligare preventivmedel för att förhindra graviditet. Rådfråga din läkare.

## **MHT och cancer**

### **Överdriven tillväxt av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer)**

MHT behandling med enbart östrogen ökar risken för överdriven tillväxt av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer).

Att ta gestagen i tillägg till östrogen i minst 12 dagar av varje 28-dagars cykel skyddar dig från denna extra risk. Därför kommer läkaren förskriva gestagen separat om du fortfarande har livmodern kvar. Om din livmoder är borttagen (hysterektomi) diskutera med din läkare om du säkert kan ta detta läkemedel utan gestagen.

Hos kvinnor som fortfarande har sin livmoder kvar och som inte tar MHT kommer i genomsnitt 5 per 1000 få diagnosen endometriecancer i åldern 50 till 65 år.

Hos kvinnor i åldern 50 till 65 år som fortfarande har sin livmoder kvar och som tar MHT med enbart östrogen kommer i genomsnitt 10 och 60 kvinnor per 1000 diagnostiseras med endometriecancer (dvs. 5 och 55 extra fall), beroende på dosen och hur länge det är taget.

FYLREVY innehåller en högre dos av östrogen än andra MHT läkemedel med enbart östrogen. Risken för endometriecancer vid användning tillsammans med gestagen är inte känd.

### **Bröstcancer**

Forskning visar att användning av kombinerad östrogen-gestagen och eller MHT behandling med enbart östrogen ökar risken för bröstcancer. Den extra risken beror på hur länge du använder MHT. Den extra risken blir tydligare efter 3 års användning. Efter avslutad MHT-behandling kommer den ökade risken minska med tiden, men risken kan kvarstå i 10 år eller mer om du har använt MHT i mer än 5 år.

### *Jämförelse*

Kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar MHT kommer i genomsnitt 13 till 17 av 1 000 att få diagnosen bröstcancer under en 5-årsperiod.

För kvinnor i åldern 50 år som börjar ta MHT med enbart östrogen i 5 år kommer det att finnas 16–17 fall per 1 000 användare (dvs. ytterligare 0 till 3 fall).

För kvinnor i åldern 50 år som börjar ta MHT med östrogen och gestagen i 5 år kommer det att finnas 21 fall per 1 000 användare (dvs. ytterligare 4 till 8 fall).

Kvinnor i åldern 50 till 59 år som inte tar MHT kommer i genomsnitt 27 av 1 000 att få diagnosen bröstcancer under en 10-årsperiod.

För kvinnor i åldern 50 som börjar ta MHT med enbart östrogen i 10 år kommer det att finnas 34 fall per 1 000 användare (dvs. ytterligare 7 fall).

För kvinnor i åldern 50 som börjar ta MHT med östrogen och gestagen i 10 år kommer det att finnas 48 fall per 1 000 användare (dvs. 21 ytterligare fall).

### **Undersök dina bröst regelbundet. Kontakta läkare om du upptäcker förändringar, tex.:**

- gropighet i huden;
- förändringar i bröstvårtan;
- eventuella knölar du kan se eller känna

Dessutom rekommenderas du att delta i mammografiscreeningprogram när det erbjuds dig. Vid mammografiscreening är det viktigt att du talar om för sköterskan/hälsovårdspersonalen som utför röntgenundersökningen att du tar MHT eftersom läkemedlet kan öka brösttättheten som kan påverka resultatet av mammografin. Om brösttättheten är förhöjd kan mammografi inte upptäcka alla knölar.

### **Äggstockscancer**

Äggstockscancer är sällsynt – mycket mer sällsynt än bröstcancer. Användning av enbart östrogen eller kombinerad östrogen-gestagen MHT har förknippats med en liten ökad risk för äggstockscancer.

Risken för äggstockscancer varierar med åldern. Till exempel, hos kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT, kommer cirka 2 av 2 000 få diagnosen äggstockscancer under en 5-årsperiod. För kvinnor som har tagit HRT i 5 år, kommer det att finnas cirka 3 fall per 2 000 användare (dvs. cirka 1 extra fall).

### **Effekt av MHT på hjärta och blodcirkulation**

#### **Blodproppar i en ven (trombos)**

Risken för blodproppar i venerna är ungefär 1,3 till 3 gånger så hög hos användare av MHT än hos icke-MHT användare, speciellt under första året av behandlingen.

Blodproppar kan vara allvarlig och om någon når lungorna kan det förorsaka smärta i bröstet, andfäddhet, svimning eller till och med dödsfall.

Du har större sannolikhet att få en blodpropp i dina vener när du blir äldre och om något av följande gäller dig. Informera din läkare om något av dessa tillstånd gäller dig:

- du inte kan gå under en längre tid på grund av en större operation, skada eller sjukdom (se även avsnitt 3, Om du behöver genomgå operation)
- du är kraftigt överviktig (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)
- du har blodkoagulationsproblem som kräver långtidsbehandling med läkemedel som används för att förebygga blodproppar
- om någon av dina nära släktingar någonsin har haft en blodpropp i benet, lungan eller ett annat organ
- du har systemisk lupus erythematosus (SLE)
- du har cancer

Vid symptom på blodpropp se ”Sluta ta FYLREVVY och kontakta läkare omedelbart”.

#### *Jämförelse*

Om man tittar på kvinnor i 50-årsåldern som inte tar MHT, förväntas i genomsnitt 4 till 7 av 1 000 få en blodpropp i en ven under en 5-årsperiod.

För kvinnor i 50-årsåldern som har tagit östrogen-gestagen MHT i över 5 år, kommer det att finnas 9 till 12 fall per 1 000 användare (dvs. ytterligare 5 fall).

För kvinnor i 50-årsåldern som har fått sin livmoder bortopererad och har tagit enbart östrogen MHT i över 5 år, kommer det att finnas 5 till 8 fall per 1 000 användare (dvs. 1 extra fall).

### **Hjärtsjukdom (hjärtattack)**

Det finns inga bevis för att MHT förhindrar hjärtattack.

Kvinnor över 60 år som använder MHT med östrogen och gestagen löper något större risk att utveckla hjärtsjukdom än de som inte tar någon MHT.

För kvinnor som har fått sin livmoder bortopererad och som endast tar östrogenbehandling finns det ingen ökad risk att utveckla hjärtsjukdom.

### **Stroke**

Risken att få stroke är ungefär 1,5 gånger högre för MHT-användare än för icke-användare. Antalet extra fall av stroke på grund av användning av MHT ökar med åldern.

### **Jämförelse**

Om man tittar på kvinnor i 50-årsåldern som inte tar MHT förväntas i genomsnitt 8 av 1 000 få stroke under en 5-årsperiod. För kvinnor i 50-årsåldern som tar MHT kommer det att finnas 11 fall av 1 000 användare under 5 år (dvs. ytterligare 3 fall).

### **Andra tillstånd**

- MHT förhindrar inte minnesförlust. Det finns vissa bevis för en högre risk för minnesförlust hos kvinnor som börjar använda MHT efter 65 års ålder. Rådfråga din läkare.

### **Barn och ungdomar**

FYLREVVY ska inte tas av barn och ungdomar.

### **Andra läkemedel och FYLREVVY**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel, växtbaserade läkemedel eller andra naturläkemedel.

Vissa läkemedel kan störa effekten av vissa MHT-läkemedel. FYLREVVY har en liten potential för interaktion med andra läkemedel.

MHT kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar:

- Läkemedel mot hepatit C-virus (HCV) (såsom kombinationsbehandlingar ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kan orsaka förhöjda leverfunktionsresultat i blodprov (ökning av leverenzym alaninaminotransferas (ALAT)) hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol. FYLREVVY innehåller estetrol istället för etinylestradiol. Det är inte känt om en ökning av leverenzym ALAT kan uppstå vid användning av FYLREVVY med denna HCV-kombinationsregim.

### **Laborrietester**

Om du behöver ta ett blodprov, berätta för din läkare eller laboratoriepersonalen att du tar FYLREVVY eftersom detta läkemedel kan påverka resultaten av vissa tester.

### **FYLREVVY med mat och dryck**

FYLREVVY kan tas med eller utan mat, kan tas med en liten mängd vatten om det behövs.

### **Graviditet och amning**

FYLREVVY ska endast användas av kvinnor efter klimakteriet. Om du blir gravid avsluta behandlingen med FVLREVVY och kontakta din läkare.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

FYLREVVY har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner.

### **FYLREVVY innehåller laktos och natrium**

Om din läkare har sagt att du har en intolerans mot vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar FVLREVVY**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare kommer att sträva efter att ordinera den lägsta dosen för att behandla dina symtom så kort tid som nödvändigt.

För kvinnor utan livmoder ska FVLREVVY 18,9 mg användas.

Tala med din läkare om du tycker att dosen är för stark eller inte tillräckligt stark.

Ta en tablett varje dag vid ungefär samma tidpunkt, med lite vatten om det behövs.

Oavbruten användning rekommenderas.

Kvinnor med intakt livmoder kan uppleva oregelbundna vaginala blödningar eller stänklödning (minimal blodförlust som kräver högst en tampong) medan de tar FVLREVVY, främst under de första 3 månaderna av behandlingen. Vid ihållande eller betydande vaginal blödning, tala med din läkare. Om du har livmodern kvar måste FVLREVVY tas i kombination med progestagen kontinuerligt som ordinerats av din läkare.

### **Om du har tagit för stor mängd av FVLREVVY**

Det finns inga rapporter om allvarliga skadliga konsekvenser av att ha tagit för många tabletter av FVLREVVY.

Om du tar flera tabletter av FVLREVVY på en gång kan du känna dig illamående, uppleva smärta i nedre delen av buken, smärta i bröstvårtorna eller kräkas eller blöda från slidan.

Om du har tagit för många tabletter av FVLREVVY, eller om du upptäcker att ett barn har fått i sig några tabletter, kontakta din läkare eller apotekspersonalen för råd.

### **Om du har glömt att ta FVLREVVY**

Om du glömt att ta en tablett vid din vanliga tidpunkt ska den tas så snart som möjligt. Om det har gått mer än 12 timmar, ta inte den glömda tabletten utan ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten. Ta inte en extra tablett för att kompensera för en glömd dos.

Glömda tabletter kan öka sannolikheten för genombrottsblödning eller stänklödning hos kvinnor med en livmoder.

### **Om du slutar att ta FVLREVVY**

Du kan sluta ta FVLREVVY när som helst. Du bör tala med din läkare innan du slutar ta FVLREVVY.

### **Om du ska opereras**

Om du ska opereras, tala om för kirurgen att du tar FVLREVVY. Du kan behöva sluta ta FVLREVVY ungefär 4 till 6 veckor innan operationen för att minska risken för blodpropp (se avsnitt 2 Blodproppar i en ven. Fråga din läkare när du ska börja ta FVLREVVY igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande sjukdomar rapporteras oftare hos kvinnor som använder MHT jämfört med kvinnor som inte använder MHT:

- bröstcancer
- onormal tillväxt eller cancer i livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi eller cancer)
- äggstockscancer
- blodproppar i venerna i benen eller lungorna (venös tromboembolism)
- hjärtsjukdom
- stroke
- sannolik minnesförlust om MHT påbörjas efter 65 års ålder.

Det finns ingen erfarenhet med MHT som innehåller estetrol.

För mer information om dessa biverkningar se avsnitt 2.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av FYLREVVY:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer):

- vaginal blödning
- förtjockning av livmoderslemhinnan (endometrieförtjockning)

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- vaginal svampinfektion (candidiasis)
- icke-cancerös tillväxt i livmodern (myom)
- yrsel
- smärta i nedre delen av magen (buken)
- magsmärta (buken)
- uppblåsthet
- illamående
- förstoppning
- smärta i armar eller ben (smärta i extremiteter)
- onormal tillväxt av livmoderslemhinnan (rubbing i proliferativt endometrium)
- smärta i bröstet
- ömma bröst
- smärta i bröstvårtorna
- sammandragningar i livmodern
- flytningar
- klinde vulva eller vagina (vulvovaginal klåda)
- extrem trötthet (asteni)
- viktökning

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- skadliga blodproppar i en ven, tex.
  - i ett ben eller en fot (djup ventrombos)
  - i en lunga (t.ex. lungemboli)
- kliande hudutslag (urtikaria)
- kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi)
- polyper (små utväxter) i livmodern
- livmoderslemhinna (endometriet) som växer in i livmoderns muskellager (adenomyos)
- knöl i bröstet
- svullna bröst

- vätskesäck i äggstockarna (äggstockscysta)
- svullnad i armar eller ben (perifer svullnad).

Följande biverkningar har rapporterats med andra MHT-behandlingar:

- gallblåsesjukdom
- olika hudsjukdomar
  - missfärgning av huden, särskilt i ansiktet eller på halsen, så kallade "graviditetsfläckar" (kloasma)
  - smärtsamma rödaktiga hudknutor (erythema nodosum)
  - utslag med måltavleformad rodnad eller sår (erythema multiforme).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).\* Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur FYLREVV ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är estetrol

*FYLREVV 14,2 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

*FYLREVV 18,9 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 18,9 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

- Övriga hjälpämnen är:  
Tablettkärna: Laktosmonohydrat, natriumstärkelseglykolat (se avsnitt 2 ” FYLREVV innehåller laktos och natrium”), majsstärkelse, povidon K30, magnesiumstearat (E572).  
Tablettdragering: Hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), talk (E553b), hydrogenerad bomullsfröolja, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

*FYLREVV 14,2 mg filmdragerade tabletter*

Den filmdragerad tablett är orange, 6 mm i diameter, rund, bikonvex med en droppformad prägling på ena sidan.

*FYLREVV 18,9 mg filmdragerade tabletter*

Den filmdragerad tablett är gul, 6 mm i diameter, rund, bikonvex med en droppformad prägling på ena sidan.

FYLREVVY finns i genomskinligt PVC/aluminium blister innehållande 28 filmdragerade tabletter i en kartong med ett förvaringsetui.

Förpackningsstorlekar: 28, 84 eller 168 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungern

**Tillverkare**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungern

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Tyskland

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>.