

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zumenon 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2 mg estradiolia (hemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 118,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Pyöreä, kaksoiskupera, tiilenpunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä 379, halkaisija 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito (HRT) estrogeenivajauksen oireisiin vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, joiden viimeisistä kuukautisista on vähintään 6 kuukautta.

Osteoporoosin ehkäisyyn vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi.

Iäkkäät potilaat

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

Ks. myös kohta 4.4.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi Zumenon-tabletti kerran päivässä suun kautta.

Hoidon aloituksessa ja jatkamisessa tulisi käyttää alinta mahdollista annosta, jolla hoitovaste saavutetaan ja hoidon tulisi kestää mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Hoito voidaan aloittaa milloin tahansa postmenopausaalisilla sekä kohdunpoistoleikkauksen läpikäyneillä naisilla.

Jos potilaalla on vielä kuukautiset, hoito suositellaan aloitettavaksi kuukautisten ensimmäisenä päivänä.

- Naisilla, joilla on kohtu jäljellä, hoitoon tulisi yhdistää progestiini, joka otetaan mieluiten 12–14 päivän ajan 28 päivän syklissä.

Naisilla, joilta kohtu on poistettu ei suositella progestiinisäitä, ellei heillä ole aiemmin todettu endometrioosia (ks. myös kohta 4.4 ”Endometriumin hyperplasia ja karsinooma”).

Jos annoksen ottaminen on unohtunut, annos tulisi ottaa mahdollisimman pian. Jos unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, hoitoa tulisi jatkaa seuraavana päivänä normaalisti ja jättää unohtunut annos ottamatta. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisyvuodon ja tiputtelun todennäköisyyttä.

Antotapa

Suun kautta.

Zumenon voidaan ottaa ruokailusta riippumatta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Zumenon-tabletteja pediatrisille potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- todettu, aiemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- todetut tai epäillyt estrogeeni-riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumin syöpä)
- selvittämättömästä syystä johtuva synnyttelinverenvuoto
- hoitamaton endometriumin liikakasvu
- todettu tai epäilty raskaus (ks. kohta 4.6)
- aktiivinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- todettu trombofilinen tila (esim. proteiinin C, proteiinin S tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- akuutti maksasairaus tai aiempi maksasairaus, jos maksan toimintaa kuvaavat laboratorioarvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireiden hoitaminen hormonikorvaushoitoa käyttäen tulisi aloittaa ainoastaan silloin, kun oireet vaikuttavat haitallisesti elämän laatuun. Kaikissa tapauksissa tulee vuosittain tehdä huolellinen hyöty/haitta-arviointi ja korvaushoitoa jatkaa vain niin kauan kuin hyöty on riskiä suurempi.

Ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on vain vähän tietoa. Koska absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, saattaa hyöty-riskisuhde kuitenkin olla heillä edullisempi kuin iäkkäämmillä naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleenaloittamista tulee potilasta ja perhettä koskeva tautihistoria selvittää ja tehdä potilaalle perusteellinen lääkärintarkastus ja gynekologinen tutkimus kiinnittäen erityisesti huomiota käytön vasta-aiheisiin ja käyttöä koskeviin varotoimenpiteisiin. Hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata säännöllisesti. Seurantakäyntien väli ja suoritettavat tutkimukset määritellään yksilöllisesti. Potilasta tulee neuvoa, minkälaiset muutokset rannoissa pitäisi raportoida lääkärille tai hoitajille (ks. kohta ”Rintasyöpä” alla). Lisäksi rinnat tulee tutkia ja/tai kuvantaa esim. mammografian avulla yleisen käytännön mukaisesti ottaen huomioon potilaan kliiniset tarpeet.

Tarkkailua vaativat tilat

Mikäli jokin seuraavista tautitiloista todetaan, on todettu aiemmin ja/tai on pahentunut raskauden tai aiemman

hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava huolellisesti. On otettava huomioon, että Zumenon-hoito saattaa palauttaa tai pahentaa näitä tiloja:

- leiomyooma (myoomat) tai endometrioosi
- tromboemolian vaaratekijät (ks. alla)
- estrogeeni-riippuvaisten kasvainten vaaratekijät, esim. rintasyövän esiintyminen 1. asteen sukulaisilla
- kohonnut verenpaine
- maksan toimintahäiriöt (esim. maksan adenooma)
- diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity mikro- tai makroangiopatiaa
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- SLE (systeminen lupus erythematosus)
- sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään lopettamiseen:

Hoito tulee lopettaa, jos jokin vasta-aiheista ilmaantuu sekä seuraavien tilojen yhteydessä:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- huomattava verenpaineen nousu
- migreenityyppisen päänsärlyn puhkeaminen
- raskaus.

Endometriumien hyperplasia ja karsinooma

Endometriumien hyperplasian ja syöpävaaran riskit lisääntyvät naisilla, joilta kohtua ei ole poistettu, kun pelkkää estrogeeniä käytetään pidempiä aikoja. Endometriumisyövän riskin on raportoitu lisääntyvän pelkkää estrogeeniä käytävillä 2–12-kertaiseksi estrogeeniä käyttämättömiin verrattuna hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa säilyä kohonneena ainakin 10 vuoden ajan.

Naisille, joilla on kohtu jäljellä, progestiinin lisääminen jaksoittain vähintään 12 päivän ajaksi kuukaudessa tai 28 vuorokauden jakson aikana tai jatkuvana estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitona ehkäisee pelkkään estrogeenihoitoon liittyvän riskin lisäyksen.

Yli 2 mg:n estradioliannokseen/vrk yhdistetyn progestiinin vaikutusta turvallisuuteen endometriumien kannalta ei ole tutkittu.

Estrogeenistimulaatio ilman vastavaikutusta voi johtaa premaligniin tai maligniin transformaatioon jäljellä olevissa endometriosipesäkkeissä. Siksi progestiinin liittämistä estrogeenikorvaushoitoon on harkittava naisille, joiden kohtu on poistettu endometriosin vuoksi, jos heillä tiedetään olevan residuaaliendometrioosia.

Vuodot

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Jos läpäisyvuoto ja tiputtelu jatkuvat edelleen hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen, syy tähän on tutkittava esimerkiksi kohdun limakalvobiopsian avulla, mahdollisen pahanlaatuisen sairauden poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeeniä käytävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Estrogeenihoito

WHI-tutkimuksessa ei todettu suurentunutta riskiä sairastua rintasyöpään pelkkää estrogeeniä hormonikorvaushoidona käyttävillä naisilla, joilta kohtu on poistettu. Havainnollisissa tutkimuksissa on enimmäkseen todettu pieni riskin lisääntyminen rintasyövän toteamisessa, mutta lisäys on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmää käyttävillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyyseistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhasen tiheyttä, mikä voi haitata rintasyöpälöydösten havaitsemista röntgenkuvauksessa.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyyisin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen, tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimoperäinen tromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen riski saada laskimoperäinen tromboembolia eli syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on todettu trombofiilinen tila, on suurentunut riski saada laskimoperäinen tromboembolia ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Sen vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Laskimoperäisen tromboembolian yleisesti tunnettuja vaaratekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkittynyt liikkumattomuus, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus tai synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta merkityksestä laskimoperäisessä tromboemboliassa ei ole päästy yksimielisyyteen.

Kuten kaikille potilaille leikkauksen jälkeen, ehkäiseviä toimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeisen laskimoperäisen tromboembolian estämiseksi. Jos elektiivistä leikkausta seuraa pitkittynyt immobilisaatio, hormonikorvaushoidon tilapäinen keskeyttäminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin liikuntakyky on täysin palautunut.

Naisille, joilla ei ole aiemmin ollut laskimoperäistä tromboemboliaa, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa, kun ensin on käyty huolellisesti läpi sen rajoitukset (vain osa trombofiilisistä häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla). Jos trombofiilinen häiriö todetaan suvussa esiintyvänä tai jos häiriö on ”vakava” (esim. antitrombiinin, proteiinin S tai proteiinin C puutos tai näiden yhdistelmä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

Pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa saavilla naisilla hormonikorvaushoidon hyötyjä ja riskejä on arvioitava huolellisesti.

Jos hoidon aloittamisen jälkeen ilmenee laskimoperäisiä tromboembolioita, valmisteen käyttö on lopetettava. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboembolisten oireiden ilmaantuessa (esim. raajan kivulias turpoaminen, äkillinen rintakipu, dyspnea).

Sepelvaltimotauti (CAD)

Satunnaistetut kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet, että estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidolla tai pelkkää estrogeeniä sisältävällä hormonikorvaushoidolla olisi sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta sepelvaltimotautia sairastavilla naisilla tai muilla naisilla.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon aikana on hieman tavallista suurempi. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttinen riski riippuu huomattavasti iästä, estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä lähellä vaihdevuotia olevien terveiden naisten joukossa on hyvin pieni, mutta lisääntyy iän myötä.

Estrogeenihoito

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset eivät ole osoittaneet tavallista suurempaa sepelvaltimotaudin riskiä naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka ovat käyttäneet pelkkää estrogeeniä.

Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Koska perustilanteen aivohalvauksen riski on kuitenkin huomattavasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

ALAT-arvon nousu

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuvirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviirin/pibrentasviirin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeeniä kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeeniä. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuvirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Katso kohta 4.5.

Muut tilat

- Estrogeenit saattavat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti. Potilaita, joilla on terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti, sillä on odotettavissa, että valmisteen vaikuttavien aineiden määrä veressä nousee.
- Naisia, joilla on aiemmin todettu hypertriglyseridemia, tulee tarkkailla huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä harvinaisissa tapauksissa plasman triglyseridipitoisuuden noususta johtuvia pankreatiittitapauksia on raportoitu.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioödeeman oireita tai

pahentaa niitä.

- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa veren kilpirauhashormonimäärän lisääntymiseen proteiineihin sitoutuneen jodin (PBI), T4 (pylväskromatografia tai RIA) tai T3 (RIA) -pitoisuuksina mitattuna. T3-resiinin takaisinotto vähenee, mikä kuvastaa kohonnutta TBG:tä. Vapaan T4:n ja T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitojaproteiinien pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kuten kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), mikä johtaa vastaavien verenkierrrossa olevien kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien pitoisuuden suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasmaproteiinien pitoisuudet voivat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini).
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran on näyttöä siitä, että todennäköisen dementian riski suurenee naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenihoidon käytön yli 65-vuotiaana.
- Zumenon-tabletit sisältävät pienen määrän laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien teho voi heikentyä:

Estrogeenin metabolia saattaa nopeutua, jos sitä käytetään yhdessä maksan mikrosomaalisia entsyymijärjestelmiä (sytokromi P450), erityisesti isoentsyymejä CYP 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, indusoivien lääkkeiden, kuten antikonvulsanttien (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini) ja infektiolääkkeiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi) kanssa.

Sen sijaan ritonaviirilla ja nelfinaviirilla on samaan aikaan steroidien kanssa käytettynä indusoiva vaikutus, vaikka niiden tiedetään olevan vahvoja CYP 3A4, 3A5, 3A7 inhibiittoreita.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet voivat indusoida estrogeenien metaboliaa CYP 3A4 isoentsyymin välityksellä.

Estrogeenien nopeutunut metabolia voi heikentää valmisteiden vaikutusta ja vaikuttaa vuotoihin.

Estrogeenien vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan: Estrogeenit voivat olla sytokromi P450 -entsyymien kilpailevia inhibiittoreita. Tämä on otettava huomioon erityisesti kapean terapeuttisen leveyden lääkkeillä, kuten takrolimuusi ja siklosporiini A (CYP 3A4 ja CYP 3A3), fentanyyli (CYP 3A4) ja teofylliini (CYP 1A2).

Kliinisesti näiden lääkkeiden pitoisuus plasmassa voi nousta jopa toksiseen pitoisuuteen asti. Sen vuoksi takrolimuusin, fentanyylin, siklosporiini A:n ja teofylliinin käytön huolellinen seuranta, mahdollisesti pidemmän aikaa, ja annoksen lasku voivat olla tarpeellisia.

Estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kun estrogeenia sisältäviä ehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa, on niiden osoitettu alentavan merkittävästi lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta. Tämä voi heikentää kohtausten hallintaa. Vaikka hormonikorvaushoidon mahdollista yhteisvaikutusta lamotrigiinin kanssa ei ole tutkittu, oletetaan samanlaisen yhteisvaikutuksen olevan olemassa. Tämä voi johtaa kohtausten hallinnan heikkenemiseen sellaisilla naisilla, jotka käyttävät lääkkeitä samanaikaisesti.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät

etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Zumenon-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana. Jos hoidon aikana todetaan raskaus, hoito tulee lopettaa välittömästi. Useimpien epidemiologisten tutkimusten tulokset eivät ole osoittaneet epähuomiossa tapahtuneen sikiöaltistuksen kannalta merkittäviä teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Zumenon-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zumenonilla ei ole tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavia, hormonikorvaushoidon käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia on mainittu myös kohdassa 4.4 *Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet*.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisten tutkimusten sekä valmisteen käytön yhteydessä.

MeDRA-luokitus	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Infektiot		Emättimen kandidiaasi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon nousu, painon lasku		
Psykkiset häiriöt		Masentuneisuus	Ahdistuneisuus, libidon heikkeneminen, libidon voimistuminen
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Migreeni
Silmät		Näkökyvyn häiriöt	Piilolasien sopimattomuus
Sydän		Palpitaatio	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi	Dyspepsia	Ilmavaivat, oksentelu
Maksa ja sappi		Sappirakkotauti	

Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina	Erythema nodosum, nokkosihottuma	Hirsutismi, akne
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskrampit
Sukupuolielimet ja rinnat	Metrorragia, verenvuoto kohdusta tai emättimestä, mukaan lukien tiputteluvuoto	Rintojen kipu, rintojen arkuus	Dysmenorrea, emätinvuoto, kuukautisia edeltävä oireyhtymä (PMS), rintojen koon kasvu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus	Uupumus

Muut estradiolihoitojen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon):

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Rintasyöpä^a

Estrogeeniriippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. endometriumin syöpä^b, munasarjasyöpä^c
Leiomyyoman suureneminen

Hermosto

Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4), korea (tanssitauti), epilepsian paheneminen

Verisuonisto

Aivohalvaus^f

Valtimoperäinen tromboembolia, eli äkillinen iskeeminen rintakipu^e ja sydäninfarkti^e. Katso lisätietoa kohdat 4.3 ja 4.4.

Laskimoperäinen tromboembolia^d eli syvä laskimotukos alaraajan tai lantion alueella ja keuhkoembolia. Katso lisätietoa kohdat 4.3 ja 4.4.

Ruoansulatuselimistö

Pankreatiitti (naisilla, joilla on aiemmin todettu hypertriglyseridemia)

Ruokatorven refluksitauti

Maksa ja sappi

Maksan toiminnan muutokset, joihin toisinaan liittyy keltaisuutta

Iho ja ihonalainen kudos

Angioedeema

Erythema multiforme

Vaskulaarinen purppura

Kloasma

Munuaiset ja virtsatiet

Virtsankarkailu

Sukupuolielimet ja rinnat

Rintojen fibrokystiset muutokset

^a Rintasyöpäriski:

- Rintasyöpäriskin on raportoitu olevan jopa kaksinkertainen naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli viiden vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4)
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	13,3	1,6	8,0

*Vertailukohtana käytetty esiintyvyyssiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²). Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee eri EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	26,6	1,8	20,8

*Vertailukohtana käytetty esiintyvyyssiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²). Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee eri EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

WHI-tutkimukset (USA) – rintasyöpäriskin lisäys viiden vuoden käytön jälkeen

Ikäjakausma (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti plaseboryhmässä 5 vuoden jaksolla	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti 5 vuoden jaksolla (95 %:n luottamusväli)
		Pelkkä estrogeeni (CEE)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ²
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmä (CEE + MPA) [‡]	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

² WHI-tutkimus naisilla, joilta kohtu oli poistettu, ei havaittu rintasyövän suurentunutta riskiä
 ‡ Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, hoidon ensimmäisten 5 vuoden aikana ei ilmennyt riskin lisääntymistä; 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä.

b Endometriumsyövän riski

Vaihdevuosi-ikäiset naiset, joilta kohtua ei ole poistettu

Endometriumsyövän riski on hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla, joilla kohtu on tallella, noin 5 tuhatta naista kohti.

Pelkkää estrogeeniä sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella naisille, joilla kohtu on tallella, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Epidemiologisissa tutkimuksissa endometriumsyövän riskin lisäys vaihteli estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokauden ajaksi jaksoa kohti voi estää tämän riskin lisäyksen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden yhdistelmähormonikorvaushoito (jaksoittainen tai jatkuva) ei lisännyt endometriumsyövän riskiä [riskisuhde 1,0 (0,8–1,2)].

c Munasarjasyöpäriski

Pelkkää estrogeeniä sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

d Laskimoperäisen tromboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3 -kertainen suhteellinen riski saada laskimoperäinen tromboembolia eli syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimuksen tulokset on esitetty alla:

WHI-tutkimukset – laskimoperäisen tromboemolian riskin lisäys viiden vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti plaseboryhmässä 5 vuoden jaksolla	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti
Oraalinen estrogeenihoito ³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oraalinen estrogeeni-progestiinihoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³ Tutkimus naisilla, joilta kohtu on poistettu.

e Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on vähän tavallista suurempi yli 60-vuotiailla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoon estrogeeni-progestiiniyhdistelmää (ks. kohta 4.4).

f Iskeemisen aivohalvauksen riski

Iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski voi olla jopa 1,5 kertaa tavallista suurempi pelkkää estrogeenihoitoa ja estrogeeni + progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei ole hormonikorvaushoidon aikana tavallista suurempi.

Suhteellinen riski ei riipu iästä tai hoidon kestosta, mutta koska perustilanteen riski on kuitenkin vahvasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimusten yhteistulokset – iskeemisen aivohalvauksen riskin lisäys⁴ viiden vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti plaseboryhmässä 5 vuoden jakson aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti 5 vuoden jakson aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴ iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eroteltu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto : www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta, huimausta sekä tyhjennysvuotoa voi ilmetä. Erityistä antidoottia ei ole olemassa, ja hoidon tulee olla oireenmukaista. Edellä mainitut tiedot koskevat myös lapsia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03

Vaikuttava aine 17β-estradioli vastaa kemiallisesti ja biologisesti luonnollista estradiolia. Se korvaa vaihdevuosi-ikäisen naisen oman estrogeenituotannon laskua ja lievittää vaihdevuosista johtuvia oireita.

Estrogeenit estävät luun haurastumista menopaussin ja munasarjojen poiston jälkeen.

Kliininen tutkimustieto

- Estrogeenipuutteesta johtuvien oireiden vähentyminen ja vuodot
 - Menopausaalisten oireiden vähentyminen saavutettiin hoidon ensimmäisten muutamien viikkojen aikana.
 - Viikon 4 kohdalla niiden naisten osuus, joiden menopausaaliset oireet olivat lievittyneet, oli suurentunut lumeryhmässä ja 1 mg:n ja 2 mg:n annosta saaneiden hoitoryhmissä (puolella lumeryhmän naisista kohtalaisten tai vaikeiden kuumien aaltojen määrä oli vähentynyt vähintään 52 %, 1 mg:n annosta saaneiden ryhmässä 86 % ja 2 mg:n annosta saaneiden ryhmässä 91 %).
 - Suunnilleen 90 %:lla naisista, jotka käyttivät Zumenon-valmisteen 2 mg:n vuorokausiannosta

28 päivän ajan ja dydrogesteronin 10 mg:n vuorokausiannosta 28 päivän syklin viimeisten 12–14 päivän ajan, ilmeni säännöllistä tyhjennysvuotoa. Tyhjennysvuoto alkoi tavallisesti progestiinivaiheen viimeisen tabletin ottamispäivänä. Lämpövuotoa ja/tai tiputtelua ilmeni suunnilleen 10 %:lla naisista ja kuukautisten puuttumista (ei lämpövuotoa eikä tiputtelua) 7–11 %:lla naisista hoitokuukausina 10–12.

- Osteoporoosin esto
 - Vaihdevuosista johtuva estrogeenin puutos aiheuttaa lisääntyneitä luun hajoamista ja luumassanpienemistä.
 - Estrogeenin vaikutus luuntiheyteen on annosriippuvaista. Suoja vaikuttaa olevan tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee kuten hormonihoidon käyttämättömillä.
 - Näyttö WHI- ja meta-analyysitutkimuksista osoittaa hormonikorvaushoidon yksinään tai yhdistettynä progestiinihoitoon – annettaessa pääasiassa terveille naisille – vähentävän lonkka-, nikama- ja muiden osteoporoottien murtumien vaaraa. Hormonikorvaushoito voi myös estää murtumia naisilla, joilla luun tiheys on alentunut ja/tai on todettu osteoporoosi, mutta näyttöä tästä on rajoitetusti.
 - Vuoden hoidon jälkeen, lumeryhmän selkärangan luuntiheys aleni vuositason 4,9 % ($p < 0.001$), kun taas mikronoitua 17 β -estradiolia saaneilla luuntiheys näytti lisääntyvän (vuositason nousu 1,8 % 1 mg mikronoidulla 17 β -estardiolilla ($p < 0.001$ vs. placebo), ja 2,5 % 2 mg mikronoidulla 17 β -estardiolilla ($p < 0.001$ vs. placebo).

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen annon jälkeen, mikronoitu estradioli imeytyy nopeasti ja tehokkaasti sekä metaboloituu laajalti. Pääasialliset konjugoimattomat ja konjugoidut metaboliitit ovat estroni ja estronisulfaatti. Nämä metaboliitit voivat tehostaa estrogeenin tehoa sekä suoraan että estradioliksi muuntuneena. Kolmen analyytin (estradioli, estroni ja estronisulfaatti) vakaan tilan farmakokineettiset tiedot oraalisen mikronoidun estradiolin annon jälkeen saatiin terveille postmenopausaalisille naisille tehdyistä tutkimuksista.

Imeytyminen

Estradiolin imeytyminen riippuu partikkelikoosta: mikronoitu estradioli imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja tehokkaasti.

Seuraavassa taulukossa on esitetty aritmeettisinä keskiarvoina estradiolin (E2), estronin (E1) ja estronisulfaatin (E1S) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit 2 mg mikronoidun estradiolin kerta-annoksen jälkeen. Tiedot on esitetty keskiarvoina (SD).

Estradioli 2 mg				
Parametrit	E2	E1	Parametrit	E1S*
C_{max} (pg/ml)	89 (16)	591 (178)	C_{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	35,0 (13,4)	208 (102)	C_{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C_{av} (pg/ml)	62,9 (15,6)	392 (142)	C_{av} (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC_{0-24} (pg·h/ml)	1486 (374)	9275 (3389)	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	307,3 (224,1)

* E1S: tiedot on kerätty suun kautta annetusta estradioli 2 mg + dydrogesteroni 20 mg (kliinisesti merkittävää dydrogesteronin vaikutusta estradiolin kinetiikkaan ei raportoitu)

Jakautuminen

Estrogeenit ovat joko vapaana tai sitoutuneina. Noin 98–99 % estradioliannoksesta sitoutuu plasman proteiineihin, josta noin 30–52 % albumiiniin ja noin 46–69 % sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG).

Biotransformaatio

Suun kautta annettuna estradioli metaboloituu laajasti. Pääasialliset konjugoimattomat ja konjugoidut metaboliitit ovat estroni ja estronisulfaatti. Nämä metaboliitit voivat vaikuttaa estrogeenin tehoon sekä suoraan että

estradioliksi muuntuneena. Estronisulfaatti saattaa käydä läpi enterohepaattisen kierron.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät virtsaan pääasiallisesti estronin sekä estradiolin glukurodineina. Eliminaation puoliintumisaika on 10–16 tuntia.

Estrogeenit erittyvät äidinmaitoon.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vakaan tilan keskimääräinen estradiolialtistus (AUC_{0-24} ja C_{av}) oraalisen 2 mg mikronoidun estradioliannoksen jälkeen oli noin 2 kertaa suurempi kuin päivittäisen 1 mg mikronoidun estradioliannostuksen. Mikronoidun estradiolin eliminaation puoliintumisaikaan perustuen voidaan arvioida, että päivittäin suun kautta annettuna vakaan tilan estradiolipitoisuus saavutetaan noin viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Muuta prekliinistä tietoa turvallisuudesta lääkkeen määrääjälle kohdepopulaatiosta ei ole, kuin se, joka on esitetty valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosi

Hypromelloosi

Maissitärkkelys

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällys:

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Rautaoksidi, musta (E172)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Zumenon sisältää 1x28 tai 3x28 tiilenpunaista 2 mg:n estradiolitablettia alumiini/PVC-läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13398

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.10.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zumenon 2 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2 mg estradiol (som hemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 118,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Rund, bikonvex, tegelröd tablett med 379 på ena sidan; diameter 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonersättningsbehandling (HRT) för symptom på östrogenbrist hos kvinnor i klimakteriet vars senaste menstruation var för minst 6 månader sedan.

För att förebygga osteoporos hos kvinnor som passerat klimakteriet och som löper hög risk för frakturer och för vilka andra läkemedel som är godkända för att förebygga osteoporos är kontraindicerade eller inte lämpliga.

Äldre patienter

Data från behandling av äldre kvinnor, över 65 år, är begränsade.

Se även avsnitt 4.4.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En Zumenon-tablett en gång dagligen oralt.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling bör lägsta effektiva dos som ger symptomlindring användas och behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se även avsnitt 4.4).

Behandlingen kan påbörjas när som helst hos postmenopausala kvinnor och kvinnor vars livmoder har opererats bort.

Om patienten fortfarande menstruerar rekommenderas att behandlingen påbörjas den första dagen av menstruationen.

- Kvinnor vars livmoder inte har bortopererats rekommenderas att ta någon form av progestin, helst under 12

till 14 dagar i en 28-dagarscykel.

Progestintillskott rekommenderas inte till kvinnor vars livmoder har bortopererats om de inte har haft endometriosis (se även avsnitt 4.4 "Endometriehyperplasi och karcinom").

Om dosen har glömts bort, ska den glömda dosen tas så fort som möjligt. Om det har gått över 12 timmar sedan man borde ha tagit tablett, kan man hoppa över den glömda tablett och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Genombrottsblödning eller fläckblödning kan förekomma om man missar en dos.

Administreringsätt

Oralt.

Zumenon kan tas med eller utan mat.

Pediatrisk population

Det är inte lämpligt att ge Zumenon-tabletter till pediatriska patienter.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- tidigare diagnostiserad, genomgången eller misstänkt bröstcancer
- tidigare diagnostiserad eller misstänkt östrogenberoende elakartad cancer (t.ex. endometrieccancer)
- blödning från slidan av okänd orsak
- obehandlad endometriehyperplasi
- känd eller misstänkt graviditet (se avsnitt 4.6)
- aktiv eller tidigare diagnostiserad venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- kända trombofila sjukdom (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt)
- akut leversjukdom eller tidigare leversjukdom, om laboratorievärden för leverfunktion inte har återgått till det normala
- porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av menopausal symptom med HRT bör endast inledas när symptomen påverkar livskvaliteten negativt. I samtliga fall bör en noggrann bedömning av nytta/risk utföras årligen och ersättningsbehandling bör endast fortsätta så länge nyttan uppväger risken.

Erfarenheten är begränsad när det gäller behandling av prematur menopaus. Eftersom den absoluta risken är låg hos yngre kvinnor kan nytta-riskbalansen vara mer gynnsam för dem än hos äldre kvinnor.

Läkarundersökning/uppföljning

Innan HRT påbörjas eller återupptas bör patientens och familjens medicinska historia studeras och patienten bör genomgå en grundlig medicinsk och gynekologisk undersökning, med särskild uppmärksamhet på kontraindikationer och försiktighetsåtgärder vid användning. Patientens hälsotillstånd bör övervakas regelbundet under behandlingen. Frekvensen av uppföljningsbesök och undersökningar som utförs definieras individuellt. Patienter ska informeras om vilka förändringar i bröstet som ska rapporteras till läkare eller sjuksköterska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Dessutom bör bröstet undersökas och/eller avbildas, till exempel genom mammografi, i enlighet med allmän praxis, med hänsyn tagen till patientens kliniska behov.

Tillstånd som kräver övervakning

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonersättningsbehandling, ska patienten övervakas noggrant. Det bör beaktas att behandling med Zumenon kan återställa eller förvärra dessa tillstånd:

- leiomyom (myom) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolism (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. bröstcancer hos första gradens släktingar
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus, med eller utan mikro- eller makroangiopati
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- SLE (systemisk lupus erythematosus)
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Anledningar att avbryta behandlingen omedelbart:

Behandlingen bör avbrytas om någon av kontraindikationerna inträffar, och under följande tillstånd:

- gulsot eller nedsatt leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- uppkomst av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

Riskerna för endometriehyperplasi och cancer ökar hos kvinnor som inte har haft hysterektomi när enbart östrogen används under längre perioder. Risken för endometrie-cancer har rapporterats öka 2 till 12 gånger för patienter som behandlas med endast östrogen jämfört med icke-östrogenanvändare, beroende på behandlingstiden och östrogendosen (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst tio år.

För kvinnor som har sin livmoder kvar kan periodisk tillsats av progestin i minst 12 dagar per månad, eller under en period av 28 dagar, eller en kontinuerlig östrogen- progestin-kombinationsbehandling förhindra en ökning av risken som finns med enbart östrogenbehandling.

Effekten av progestin i kombination med estradioldoser större än 2 mg/dag på livmoderslemhinnan har inte studerats.

Östrogenstimulering utan behandling som kan motverka dess effekter kan resultera i premalign eller malign transformation i de kvarvarande endometriotiska vävnaderna. Därför bör inkludering av progestin i östrogensättningssterapi övervägas hos kvinnor som har fått livmodern avlägsnad på grund av endometrios, om det är känt att de har kvarvarande endometrios.

Flytningar

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning och stänklödning fortsätter under eller efter behandlingen bör orsaken undersökas, till exempel genom slemhinnebiopsi av livmodern, för att utesluta eventuella maligniteter.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1–4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor med hysterektomi som tog enbart östrogen som HRT. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

Hormonersättningsterapi, särskilt östrogen-progestin-kombinationsbehandling, ökar bröstdensiteten, vilket kan störa upptäckten av bröstcancerfynd vid radiografi.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Epidemiologiska bevis från en omfattande metaanalys tyder på att kvinnor som tar hormonbehandling innehållande endast östrogen eller i kombination med östrogen och progestin har en något ökad risk som uppstår efter fem års användning och minskar gradvis efter avslutad användning.

Vissa andra studier, såsom WHI-studien, antyder att användning av kombinationsprodukter kan vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolism

HRT är förknippat med en 1,3- till 3-faldig ökad risk för venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Det är mer sannolikt att man drabbas av sjukdom under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med ett diagnostiserat trombofilt tillstånd har ökad risk för att utveckla venös tromboembolism och HRT kan öka denna risk. Därför är HRT kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Vanliga kända risker för venös tromboembolism inkluderar användning av östrogener, hög ålder, stora operationer, långvarig orörlighet, övervikt (BMI > 30 kg/m²), graviditet eller postpartum, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det finns ingen enighet om åderbräckens möjliga roll i venös tromboembolism.

Som med alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra postoperativ venös tromboembolism. Om elektiv kirurgi följs av långvarig immobilisering rekommenderas tillfälligt avbrytande av HRT 4 till 6 veckor före operation. Behandlingen bör inte återupptas förrän rörelseförmågan helt har återställts.

Kvinnor som inte tidigare har haft venös tromboembolism men vars första gradens släkting har haft trombos i en ung ålder kan erbjudas screening efter att man först har granskat dess begränsningar (endast vissa trombofila störningar kan identifieras genom screening). Om tromboembolismen diagnostiseras som en familjehistoria eller om sjukdomen är "allvarlig" (t.ex. antitrombin, protein S eller protein C-brist, eller en kombination därav), är HRT kontraindicerad.

Hos kvinnor som får långvarig antikoagulantbehandling bör fördelarna och riskerna med HRT utvärderas

noggrant.

Om venös tromboembolism inträffar efter påbörjad behandling ska användning av produkten avbrytas. Patienter bör uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare om de får tromboemboliska symptom (t.ex. smärtsam svullnad i extremiteterna, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom (CAD)

Randomiserade kliniska prövningar har inte visat att östrogen-progestin-kombinationsbehandling eller endast östrogen-HRT har en skyddande effekt mot hjärtinfarkt hos kvinnor med kranskärslsjukdom eller hos andra kvinnor.

Östrogen-progestin-kombinationsbehandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under östrogen-progestinkombinationsbehandling är något högre än vanligt. Eftersom den absoluta risken för kranskärslsjukdom är mycket åldersberoende är förekomsten av ytterligare kranskärslsjukdom på grund av östrogen-progestinbehandling hos friska kvinnor nära klimakteriet mycket liten men ökar med åldern.

Östrogenbehandling

Randomiserade, kontrollerade studier har inte visat en högre risk än vanligt för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som har använt endast östrogen.

Ischemisk stroke

Östrogen-progestin-kombinationsbehandling och endast östrogenbehandling är båda förknippade med en upp till 1,5-faldig risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller den tid som gått sedan klimakteriet. Eftersom risken för stroke vid baslinjen är signifikant åldersberoende ökar dock den totala risken för stroke hos kvinnor som får HRT med åldern (se avsnitt 4.8).

ALAT-förhöjning

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Andra tillstånd

- Östrogener kan orsaka vätskeretention, därför bör patienter med hjärt- eller njursvikt övervakas noggrant. Patienter med njursjukdom i slutstadiet bör övervakas noga eftersom de aktiva substanserna från produkten förväntas öka i blodet.
- Kvinnor med hypertriglyceridemi i anamnesen bör övervakas noggrant under östrogenbehandling eller HRT, eftersom pankreatit i sällsynta fall har rapporterats på grund av förhöjda plasmatriglycerider.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG), vilket leder till en ökning av mängden sköldkörtelhormon i blodet mätt med proteinbundet jod (PBI), T4 (kolonnkromatografi eller RIA) eller T3 (RIA) nivåer. Återupptag av T3-resin reduceras, vilket speglar förhöjd TBG. Koncentrationerna av fri T4 och T3 ändras inte. Serumnivåer av andra bindande proteiner kan ökas, såsom av kortikoidbindande

globulin (CBG) och av könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av motsvarande cirkulerande kortikosteroider och könssteroider. Koncentrationerna av fria eller biologiskt aktiva hormoner förblir oförändrade. Koncentrationerna av andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, seruloplasmin).

- HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för att risken för trolig demens är ökad hos kvinnor som börjar kontinuerlig kombinations- eller östrogenbehandling när de är över 65 år.
- Zumenon-tabletterna innehåller en liten mängd laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av östrogener kan minska:

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera mikrosomala leverenzym (cytokrom P450), i synnerhet isoenzymerna CYP 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Däremot har ritonavir och nelfinavir, när de administreras tillsammans med steroider, en inducerande effekt, även om de är kända för att vara potenta hämmare av CYP 3A4, 3A5, 3A7.

Växtbaserade preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera östrogenmetabolism via CYP 3A4-isoenzymet.

Accelererad metabolism av östrogener kan minska effekten av produkten och påverka blödningen.

Effekt av östrogener på metabolismen av andra läkemedel: Östrogener kan vara konkurrerande hämmare av cytokrom P450-enzym. Detta bör särskilt beaktas för läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster, såsom takrolimus och cyklosporin A (CYP 3A4 och CYP 3A3), fentanyl (CYP 3A4) och teofyllin (CYP 1A2).

Kliniskt kan plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel öka upp till toxiska koncentrationer. Därför kan noggrann övervakning av användningen av takrolimus, fentanyl, ciklosporin A och teofyllin, eventuellt under en längre tidsperiod, vara nödvändig och dosreduktion kan behövas.

Effekten av östrogeninnehållande HRT på andra läkemedel

Då preventivmedel med östrogener har tagits samtidigt med lamotrigin, har dessa visat sig ge en betydande sänkning av lamotriginkoncentrationer i plasma till följd av induktion av lamotriginlukuronidering. Detta kan försämra anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan HRT och lamotrigin inte har studerats, förväntas en liknande interaktion förekomma. Detta kan leda till försämrade anfallskontroll hos kvinnor som använder båda läkemedlen samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zumenon ska inte användas vid graviditet. Om graviditet diagnostiseras under behandlingen bör behandlingen avbrytas omedelbart. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier har inte visat signifikanta teratogena eller fostertoxiska effekter vid oavsiktlig fostere exponering.

Amning

Zumenon ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar förknippade med användning av HRT nämns också i avsnittet 4.4 *Varningar och försiktighet*.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och vid användning av produkten.

MeDRA klassificering	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Infektioner		Vaginal candidiasis	
Immunsystemet		Överkänslighet	
Metabolism och nutrition	Viktökning, viktminskning		
Psykiska störningar		Depression	Ångest, minskad libido, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Migrän
Ögon		Synrubbingar	Kontaktlinser olämpliga
Hjärtat		Palpitationer	
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående	Dyspepsi	Flatulens, kräkningar
Lever och gallvägar		Gallbesvär	
Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda	Erythema nodosum, nässelutslag	Hirsutism, acne
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Metrorragi, blödning från livmodern eller slidan, inklusive	Ömma eller smärtande bröst	Dysmenorré, vaginal flytning, premenstruellt syndrom (PMS),

	fläckblödning		bröstförstoring
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Svullnad	Trötthet

Andra biverkningar som rapporterats vid behandling med estradiol (ingen känd frekvens):

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Bröstcancer^a

Östrogenberoende godartade och maligna tumörer, t.ex. endometriecancer^b, äggstockscancer^c

Förstoring av leiomyom

Centrala och perifera nervsystemet

Möjlig demens hos patienter över 65 år (se avsnitt 4.4), chorea (danssjukdom), försämring av epilepsi

Blodkärl

Stroke^f

Arteriell tromboembolism, dvs. plötslig ischemisk bröstsmärta^e och hjärtinfarkt^e. Se avsnitt 4.3 och 4.4 för mer information.

Venös tromboembolism^d eller djup ventrombos i nedre extremiteten eller bäckenet och lungemboli. Se avsnitt 4.3 och 4.4 för mer information.

Magtarmkanalen

Pankreatit (hos kvinnor med hypertriglyceridemi i anamnesen)

Gastroesofagal refluxsjukdom

Lever och gallvägar

Förändringar i leverfunktionen, ibland förknippad med gulsot

Hud och subkutan vävnad

Angioödem

Erythema multiforme

Vaskulär purpura

Kloasma

Njurar och urinvägar

Urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Fibrocystiska förändringar i bröstet

a Risk för bröstcancer:

- Risken för bröstcancer har rapporterats vara upp till dubbelt så stor hos kvinnor som har använt östrogen-progestinkombinationsbehandling i mer än fem år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är avsevärt lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Riskens storlek beror på behandlingstiden (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien

(WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50–54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50–59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

WHI-studier (USA) – ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupperna efter 5 år	Riskkvot (95 % konfidensintervall)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % konfidensintervall)
Endast östrogen (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ²
Östrogen-progestinkombination (CEE + MPA) [‡]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

² WHI-studie på kvinnor med hysterektomi visade ingen ökad risk för bröstcancer

[‡] När analysen begränsades till kvinnor som inte hade använt HRT före studien sågs ingen ökad risk för de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos dem som inte använde HRT.

b Risk för endometrie-cancer

Menopausala kvinnor som har kvar sin livmoder

Risken för endometrie-cancer hos kvinnor som inte använder HRT och som har kvar sin livmoder är cirka 5 per 1 000 kvinnor.

Behandling med enbart östrogen HRT rekommenderas inte till kvinnor som har kvar sin livmoder eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

I epidemiologiska studier varierade ökningen av risken för endometrie-cancer från 5 till 55 ytterligare diagnostiserade fall per 1 000 kvinnor i åldern 50 till 65 år, beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen.

Tillägg av en gestagen till östrogensättningsterapi i minst 12 dagar per cykel kan förhindra denna ökade risk. I

Million Women-studien ökade inte fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) risken för endometrie-cancer [riskkvot 1,0 (0,8–1,2)].

c Risk för äggstockscancer

Användningen av HRT med enbart östrogen eller kombinerad östrogen-gestagen har associerats med en liten ökad risk för diagnos av äggstockscancer (se avsnitt 4.4).

En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade att kvinnor som använde HRT hade högre risk för äggstockscancer än kvinnor som aldrig hade använt HRT (riskförhållande 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). Hos kvinnor i åldern 50 till 54 år som får HRT i 5 år orsakar detta ungefär ett ytterligare fall per 2 000 användare. Hos kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte får HRT diagnostiseras äggstockscancer hos cirka två av 2 000 kvinnor på 5 år.

d Risk för venös tromboembolism

Hormonersättningsterapi är associerad med en 1,3- till 3-faldig relativ risk för venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Det är mer sannolikt att sjukdomen uppträder under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultaten från WHI-studien presenteras nedan:

WHI-studier – ökad risk för venös tromboembolism under 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Riskkvot (95 % konfidensintervall)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
Oral östrogenbehandling ³			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oral östrogen-gestagenbehandling			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

³ En studie på kvinnor med hysterektomi.

e Risk för kranskärlssjukdom

Risken för kranskärlssjukdom är något högre hos patienter över 60 år som får kombinerad östrogen-gestagen HRT (se avsnitt 4.4).

f Risk för ischemisk stroke

Den relativa risken för ischemisk stroke kan vara upp till 1,5 gånger högre hos de som tar enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen. Risken för hemorragisk stroke är inte högre under HRT.

Den relativa risken beror inte på ålder eller behandlingstid, men eftersom risken för baslinjen är starkt åldersberoende ökar den totala risken för stroke hos kvinnor som får HRT med åldern (se avsnitt 4.4).

Sammanlagda resultat av WHI-studier - ökad risk för ischemisk stroke⁴ under 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Riskkvot (95 % konfidensintervall)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

⁴ ischemisk och hemorragisk stroke skiljdes inte ut.

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 till:

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, dåsighet, yrsel och blödning kan förekomma. Det finns ingen specifik antidot och behandlingen bör vara symptomatisk. Ovanstående information gäller även för barn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska östrogener, ATC-kod: G03CA03

Den aktiva substansen 17 β -estradiol är kemiskt och biologiskt ekvivalent med naturlig estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symptom.

Östrogener förhindrar benskörhet efter klimakteriet och äggstocksavlägsnande.

Kliniska prövningsdata

- Minskning av symptom av östrogenbrist och blödning
 - En minskning av menopausala symptom uppnåddes under de första veckorna av behandlingen.
 - Vid vecka 4 ökade andelen kvinnor med lindring av menopausala symptom i placebogrupperna och i behandlingsgrupperna som fick 1 mg och 2 mg (hälften av kvinnorna i placebogrupperna hade minst 52 % minskning av måttliga till svåra värmevallningar, 86 % i 1 mg-gruppen och 91 % i 2 mg-gruppen).
 - Cirka 90 % av kvinnorna som fick Zumenon 2 mg dagligen i 28 dagar och dydrogesteron 10 mg dagligen under de senaste 12 till 14 dagarna av 28-dagarscykeln hade regelbundna blödningar. Blödning började vanligtvis samma dag som den sista tabletten i progestinfasen. Cirka 10 % av kvinnorna upplevde genombrottsblödning och/eller stänklödning, och 7–11 % av kvinnorna upplevde menstruationsfrånvaro (ingen genombrottsblödning eller stänklödning) vid behandlingsmånaderna 10–12.
- Förebyggande av osteoporos
 - Östrogenbrist på grund av klimakteriet orsakar ökad bennedbrytning och minskad benmassa.
 - Effekten av östrogen på bentätheten är dosberoende. Skyddet verkar vara effektivt så länge behandlingen fortsätter. Efter upphörande av HRT minskar benmassan så som hos de som inte använder HRT.
 - Bevis från WHI och meta-analysstudier tyder på att HRT ensam eller i kombination med progestinbehandling - när det ges främst till friska kvinnor - minskar risken för höft-, kot- och andra osteoporotiska frakturer. HRT kan också förhindra frakturer hos kvinnor med nedsatt bentäthet och/eller benskörhet, men det finns begränsade bevis.
 - Efter ett års behandling minskade bentätheten av placebogruppens ryggrader med 4,9 % ($p < 0,001$) på årsnivå, medan bentätheten tycktes öka med 1,8 % med 1 mg mikroniserad 17 β -estradiol ($p < 0,001$ jämfört med placebo) och 2,5 % med 2 mg mikroniserad 17 β -estradiol ($p < 0,001$ jämfört med placebo).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas mikroniserad estradiol snabbt och effektivt och metaboliseras i stor

utsträckning. De viktigaste okonjugerade och konjugerade metabolerna är estron och estronsulfat. Dessa metaboliter kan öka effekten av östrogen både direkt och när de omvandlas till estradiol. Steady-state farmakokinetiska data för de tre analyterna (estradiol, estron och estronsulfat) efter administrering av oral mikroniserad estradiol erhöles från studier på friska postmenopausala kvinnor.

Absorption

Absorptionen av estradiol beror på partikelstorleken: mikroniserad estradiol absorberas snabbt och effektivt från magtarmkanalen.

Följande tabell visar steady-state farmakokinetiska parametrar för estradiol (E2), estron (E1) och estronsulfat (E1S) efter en enstaka dos av 2 mg mikroniserad estradiol som aritmetiska medelvärden. Data presenteras som medelvärden (SD).

Estradiol 2 mg				
Parametrar	E2	E1	Parametrar	E1S*
C _{max} (pg/ml)	89 (16)	591 (178)	C _{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C _{min} (pg/ml)	35,0 (13,4)	208 (102)	C _{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C _{av} (pg/ml)	62,9 (15,6)	392 (142)	C _{av} (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC ₀₋₂₄ (pg-h/ml)	1486 (374)	9275 (3389)	AUC ₀₋₂₄ (ng-h/ml)	307,3 (224,1)

* E1S: data som samlats in från oral estradiol 2 mg + dydrogesteron 20 mg (ingen kliniskt relevant effekt av dydrogesteron på estradiolkinetik rapporterades)

Distribution

Östrogener är antingen fria eller bundna. Cirka 98–99 % av estradioldosen är bunden till plasmaproteiner, varav cirka 30–52 % till albumin och cirka 46–69 % till könshormonbindande globulin (SHBG).

Metabolism

Efter oral administrering metaboliseras estradiol i stor utsträckning. De viktigaste okonjugerade och konjugerade metabolerna är estron och estronsulfat. Dessa metaboliter kan påverka effekten av östrogen både direkt och när de omvandlas till estradiol. Estronsulfat antas genomgå enterohepatisk recirkulation

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i urinen främst som glukurodiner av estron och estradiol. Eliminationshalveringstiden är 10–16 timmar.

Östrogenerna utsöndras i bröstmjolk.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den genomsnittliga exponeringen för estradiol vid steady state (AUC₀₋₂₄ och C_{av}) efter en oral dos på 2 mg mikroniserad estradiol var ungefär två gånger högre än för en daglig dos på 1 mg mikroniserad estradiol. Baserat på eliminationshalveringstiden för mikroniserad estradiol kan man uppskatta att estradiolnivåerna i steady state uppnås efter cirka en vecka av oral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga andra prekliniska säkerhetsuppgifter för forskrivaren om målpopulationen förutom de som presenteras i andra avsnitt av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos

Hypromellos

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Titandioxid (E171)

Järnoxid, röd (E172)

Järnoxid, svart (E172)

Järnoxid, gul (E172)

Hypromellos

Makrogol 400

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zumenon innehåller 1x28 eller 3x28 tegelröda 2 mg estradioltabletter i aluminium/PVC-blistarförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Oy

Vaisalavägen 2-8

02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13398

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.10.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 19.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.10.2023