

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zumenon, omhulde tabletten 2 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat estradiol hemihydraat, overeenkomend met 2 mg estradiol.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 118,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Een ronde, biconvexe, steenrode omhulde tablet, met aan één kant de opdruk '379'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische Indicaties

Systemische behandeling:

- Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen die tenminste 6 maanden in de menopauze zijn.
- Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen, die een verhoogd risico hebben op toekomstige osteoporotische fracturen. Zumenon dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn (zie ook rubriek 4.4).

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen boven de 65 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dagelijks één tablet om oraal in te nemen.

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4).

Bij vrouwen met een uterus

Bij vrouwen met een intacte uterus dient men de behandeling met Zumenon aan te vullen met een therapie met progestagenen om de ontwikkeling van een oestrogeen gestimuleerde hyperplasie van het endometrium te voorkomen (zie ook 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Twee behandelingsschema's kunnen worden toegepast:

Cyclisch:

21 dagen behandeling, gevolgd door een periode van 7 dagen zonder behandeling. De oestrogeenbehandeling dient per cyclus gedurende 12-14 dagen achtereenvolgend met een progestageen te worden gecombineerd. Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de behandelingsvrije periode.

Continu sequentieel

Het oestrogeen wordt continue toegediend. Binnen elke cyclus van 28 dagen dient de oestrogeenbehandeling gedurende 12-14 dagen achtereenvolgend met een progestageen te worden gecombineerd. Een onttrekkingsbloeding kan optreden na de periode dat het oestrogeen wordt gecombineerd met een progestageen.

□ Vrouwen zonder uterus

Tenzij er een voorgeschiedenis van endometriose bestaat, wordt bij vrouwen zonder uterus de additionele toediening van progestagenen niet aanbevolen.

In het geval een tablet meer dan 24 uur is overgeslagen wordt aangeraden verder te gaan met de volgende tablet zonder de vergeten tablet alsnog in te nemen. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

Pediatische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Zumenon bij pediatische patiënten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom;
- Aanwezigheid of verdenking op oestrogeengevoelige tumoren (bv. endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (zoals bijvoorbeeld angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met hormoonsubstitutie therapie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.
- Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek / follow up

- Voordat met hormoonsuppletie therapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch- en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie "Mammacarcinoom" hieronder).
Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken, zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

- Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Zumenon, in het bijzonder bij:
 - Leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose
 - Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
 - Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid)
 - Hypertensie
 - Leveraandoening (bijvoorbeeld leveradenoom)
 - Diabetes Mellitus met of zonder vasculaire symptomen
 - Cholelithiasis
 - Migraine of (ernstige) hoofdpijn
 - Systemische Lupus Erythematosus
 - Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
 - Epilepsie
 - Astma
 - Otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

Hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en carcinoom

- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico ten minste 10 jaar verhoogd.
- Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor ten minste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-

progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.

- Voor orale doseringen van estradiol >2 mg is de endometriële veiligheid van de toegevoegde progestagenen niet aangetoond.
- Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.
- Het gebruik van oestrogeenpreparaten kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden dient toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie overwogen te worden bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

Mammacarcinoom

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

- HST met een oestrogeen-progestageencombinatie Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative Study (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen

- In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen, die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observatieel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageen combinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom. Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolieën

- HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan hierna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematosus (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvoor met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.
- Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd, die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening ernstig is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen) is HST gecontra-indiceerd.
- Bij vrouwen die reeds chronisch met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.
- In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de inname van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

- Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten, die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Oestrogeen monotherapie:

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire hartziekten gevonden bij vrouwen, die een hysterectomie ondergingen en oestrogeen monotherapie gebruikten.

Ischemisch Cerebrovasculair accident (CVA)

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie en oestrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Hepatitis C

Tijdens klinische studies met de hepatitis C-virus (HCV)-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogenenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogensuppletie of hormoonsuppletie therapie, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasma triglyceriden met pancreatitis tot gevolg.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïd binding globuline (TBG), dat leidt tot een toename van het totaal circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (door kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar. Het is niet bekend of deze bevindingen ook van toepassing zijn op jongere postmenopauzale vrouwen en andere HST producten.
- Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

- De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Dit geldt met name voor de cytochroom P450 enzymen 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, zoals anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en antibacteriële /antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

- Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitors van CYP450 3A4, A5, A7, hebben daarentegen een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden.
- Ook bij fytotherapeutische preparaten die Sintjanskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) toenemen via de CYP450 3A4 weg.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva is aangetoond dat deze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentratie van lamotrigine significant verlagen door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan leiden tot een verminderde controle van epilepsie. Hoewel de mogelijke interactie tussen HST en lamotrigine niet is onderzocht, is de verwachting dat er een soortgelijke interactie bestaat die kan leiden tot een vermindering in de controle van epilepsie bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

Oestrogenen kunnen interfereren met het metabolisme van andere geneesmiddelen:

Oestrogenen op zichzelf kunnen via competitieve inhibitie enzymen, die betrokken zijn bij het CYP450 metabolisme van geneesmiddelen remmen. Dit moet in het bijzonder in aanmerking genomen worden voor substraten met een smalle therapeutische index, zoals:

- tacrolimus en cyclosporine A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanyl (CYP450 3A4)
- theofylline (CYP450 1A2)

Klinisch kan dit leiden tot verhoogde plasmaspiegels van de betrokken stoffen tot toxische concentraties. Daarom kan een zorgvuldige monitoring voor een langere tijdsperiode nodig zijn en een aanpassing van de dosering van tacrolimus, fentanyl, cyclosporine A en theofylline kan noodzakelijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zumenon, gecombineerd met een progestageen, mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Zumenon zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Tot dus ver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

Zumenon mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

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

Zumenon heeft geen invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met estradiol zijn gewichtstoename of -afname, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, huiduitslag, pruritus en uterien/vaginaal bloedverlies inclusief spotting.

Ernstige bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van hormoonsuppletie therapie zijn ook genoemd in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

De volgende ongewenste bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische studies en nadat het product op de markt is gebracht.

De volgende frequenties zijn gebruikt voor de aanduiding van bijwerkingen: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$, soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$, zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$, zeer zelden $< 1/10.000$, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Orgaansysteem	Vaak $>1/100$, $<1/10$	Soms $>1/1000$, $<1/100$	Zelden $>1/10.000$, $<1/1000$	Zeer zelden $<1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale candidiasis			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Vergroting van myomen			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Hemolytische anemie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename of gewichtsafname				
Psychische stoornissen		Depressie; Nervositeit	Angst; Libido-verandering		

Orgaansysteem	Vaak >1/100, <1/10	Soms >1/1000, <1/100	Zelden >1/10.000, <1/1000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Migraine	Chorea	
Oog- aandoeningen		Visuele stoornissen	Intolerantie voor contact lenzen		
Hart- aandoeningen		Hartkloppingen			
Bloedvat- aandoeningen		Hypertensie; Perifeer vaatlijden; Varicose; Veneuze trombo- embolieën		Beroerte; Myocard infarct	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid; Buikpijn; Flatulentie	Dyspepsie	Opgeblazen gevoel; Braken		
Lever- en galaandoeningen		Galblaas- aandoening	Abnormale leverfunctie (soms gepaard gaand met geelzucht)		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Huiduitslag; Pruritus	Erythema nodosum; Urticaria	Hirsutisme; Acne	Angio- oedeem; Erythema multiforma; Purpura; Chloasme die kunnen blijven bestaan na het staken van de behandeling	
Nier- en urine- aandoeningen		Cystitis-achtig symptoom			

Orgaansysteem	Vaak >1/100, <1/10	Soms >1/1000, <1/100	Zelden >1/10.000, <1/1000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Beenkrampen	Rugpijn	Spierkrampen		
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Metrorragie; Uterien/vagi- naal bloedverlies inclusief spotting; Pijn in bekken	Pijnlijke/ gevoelige borsten;	Dysmenorroe; Vaginale afscheiding; Groter worden van borsten; Premenstrueel syndroom (PMS)		Fibrocystische borstziekte
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen				Verergering van porfyrie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Asthenie	Perifeer oedeem	Vermoeidheid		

Overige bijwerkingen die gemeld zijn en geassocieerd met het gebruik van estradiolbehandeling (frequentie niet bekend):

Immuunsysteemaandoeningen

Systemische lupus erythematosus

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Hypertriglyceridemie (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Verergering van epilepsie (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Arteriële tromboembolie (zoals myocard infarct) (voor verdere informatie zie rubriek 4.3 en 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Pancreatitis (bij vrouwen met reeds bestaande hypertriglyceridemie) (zie rubriek 4.4)

Gastro-oesofagale refluxziekte

Nier- en urinewegaandoeningen

Urine incontinentie

Onderzoeken

Totaal thyroïd-hormonen toegenomen

Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld:

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

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

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	13,3	1,6	8,0
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 ontwikkelde landen bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

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

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	26,6	1,8	20,8
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 ontwikkelde landen bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

VS WHI studie - extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio & 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)	Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
-----------------------	--	--	--

CEE oestrogeen mono HST			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ¹
CEE+ MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de aanvang van de studie werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij de niet-gebruiksters.

² WHI studie bij vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus:

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

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeen monotherapie niet aanbevolen, omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen monotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50 - 65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

WHI Studies - extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risicoratio en 95% BI	Extra gevallen per 1.000 HST gebruikers over een periode van 5 jaar (95% BI)
Orale oestrogeen mono HST ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

³ Studie bij vrouwen zonder uterus.

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruikers ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen monotherapie en combinatie oestrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5 maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruikers van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI studies - extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident⁴ gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risicoratio en 95% BI	Extra gevallen per 1.000 HST gebruikers over een periode van 5 jaar (95% BI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴ Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Misselijkheid, overgeven, slaperigheid, duizeligheid en onttrekkingsbloedingen kunnen bij sommige vrouwen voorkomen. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

Deze informatie is ook van toepassing voor overdosering bij kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, ATC code G03C A03.

Het werkzame bestanddeel 17β -estradiol is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon estradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

Informatie uit klinische studies

- Verlichting oestrogeen-deficiëntie klachten en bloedingspatronen.
 - Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
 - Bij gebruik van Zumenon is na 4 weken het aantal opvliegers aantoonbaar gereduceerd.
- Osteoporose preventie
 - Oestrogeendeficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosis gerelateerd. Bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na beëindiging van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan die bij niet-behandelde vrouwen.
 - De WHI studie en meta-analyses van andere studies lieten zien dat gebruik van HST (oestrogenen of oestrogenen + progestageencombinaties) door voornamelijk gezonde vrouwen leidt tot een reductie van het risico op heup-, wervel- en andere osteoporotische fracturen. HST kan mogelijk ook leiden tot preventie van fracturen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of waarbij osteoporose is vastgesteld, maar de beschikbare gegevens m.b.t. deze patiëntengroep zijn beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Estradiol is identiek aan humaan estradiol van het ovarium. Na orale toediening wordt estradiol snel en effectief geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste metaboliëten zijn estron en estronsulfaat, wat de meest voorkomende circulerende oestrogenen zijn bij postmenopauzale vrouwen. Deze metaboliëten kunnen bijdragen aan de oestrogenenactiviteit, hetzij direct, hetzij na omzetting in estradiol.

Absorptie

Absorptie van estradiol is afhankelijk van de deeltjesgrootte: gemicroniseerd estradiol wordt snel en efficiënt geabsorbeerd uit het maagdakanaal. De steady-state farmacokinetische data van drie ontledingsproducten (te weten estradiol, estron en estronsulfaat) na orale toediening van gemicroniseerd estradiol zijn verkregen uit studies bij gezonde vrouwen.

Onderstaande tabel geeft de wiskundige gemiddelde steady-state farmacokinetische parameters van estradiol (E2), estron (E1) en estronsulfaat (E1S) voor een 2 mg dosis gemicroniseerd estradiol. De data worden gepresenteerd als wiskundige gemiddelde (standaarddeviatie).

Estradiol 2 mg

Estradiol 2 mg				
Parameters	E2	E1	Parameters	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)

Distributie

Oestrogenen kunnen gebonden of ongebonden voorkomen. Ongeveer 98-99% van de estradiol dosis bindt aan plasmaproteïnen, waarvan ongeveer 30-52% aan albumine en ongeveer 46-69% aan geslachtshormoon bindend globuline (SHBG).

Biotransformatie

Na orale toediening wordt estradiol uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste ongeconjugeerde en geconjugeerde metabolieten zijn estron en estronsulfaat. Deze metabolieten kunnen bijdragen aan de oestrogene werking, zowel direct als na omzetting tot estradiol. Estronsulfaat kan de enterohepatische kringloop ondergaan.

Eliminatie

In de urine worden glucuroniden van estron en estradiol, die de voornaamste conjugate metabolieten in de urine zijn, alsmede sulfaat conjugaten gevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van estradiol en zijn voornaamste metabolieten is tussen de 10 – 16 uur.

Oestrogenen worden uitgescheiden in de moedermelk.

Lineariteit/non-lineariteit

De gemiddelde blootstelling aan estradiol (te weten AUC₀₋₂₄ en C_{AV}) bij steady-state na een orale dagelijkse dosis van 2 mg gemicroniseerde estradiol is ongeveer 2 maal groter dan die na 1 mg gemicroniseerde estradiol. Gebaseerd op de eliminatiehalfwaardetijd van gemicroniseerd estradiol, kan worden geschat dat estradiolconcentraties ongeveer binnen één week na orale dagelijkse toediening een steady-state bereiken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor de voorschrijver zijn er geen relevante preklinische gegevens, die aanvullend zijn op de gegevens die reeds genoemd zijn in andere rubrieken van de SmPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Maiszetmeel
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmcoating:

hypromellose

macrogol 400
talk
titaandioxide (E171)
rood, geel en zwart ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

28 tabletten in een aluminium/PVC blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geneesmiddelen die niet langer nodig zijn dienen niet via het riool of het huishoudelijk afval weggegooid te worden.

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

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zumenon is in het register ingeschreven onder RVG 15462.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 1991

Datum van laatste verlenging: 12 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 27 oktober 2023