

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zumenon 1 mg filmomhulde tabletten
Zumenon 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zumenon 1 mg filmomhulde tabletten: Elke tablet bevat 1 mg β -estradiol gemiconiseerd onder hemihydraat vorm.

Zumenon 2 mg filmomhulde tabletten: Elke tablet bevat 2 mg β -estradiol gemiconiseerd onder hemihydraat vorm.

Hulpstof met bekend effect:

Zumenon 1 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat 119,1 mg lactosemonohydraat

Zumenon 2 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat 118,2 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Zumenon 1 mg: witte filmomhulde tablet

Zumenon 2 mg: steenrode filmomhulde tablet.

De tabletten dragen aan één zijde de inscriptie "379".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zumenon 1 mg en Zumenon 2 mg filmomhulde tabletten zijn aangewezen bij:

- Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij menopauzale, gehysterectomiseerde en niet-gehysterectomiseerde vrouwen.

Zumenon 2 mg filmomhulde tabletten is eveneens aangewezen:

- Als tweede keuze behandeling voor de preventie van osteoporose bij menopauzale vrouwen met een hoog risico van breuken die een intolerantie of een contra-indicatie vertonen voor andere geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van osteoporose.

Oudere bevolking

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De initiële dosering is 1 mg per dag. Indien nodig kan de dosering verhoogd worden naar 2 mg. Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van menopauzale symptomen moet de laagste werkzame dosis voor de kortste duur (zie ook rubriek 4.4) worden gebruikt.

Bij vrouwen in de menopauze wordt één tablet per dag aanbevolen en dit continu.

Het is verplicht om, bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen, deze behandeling te combineren met een continue of cyclische behandeling met progestagenen. De continue behandeling gebeurt met bijvoorbeeld 10 mg/dag dydrogesteron en de cyclische met bijvoorbeeld 10 à 20 mg/dag dydrogesteron gedurende 12-14 dagen per cyclus van 28 dagen. Er treedt een bloeding op na het staken van de behandeling met het progestageen, soms op de 12de dag van de (cyclische) progestageenbehandeling. Een vroegtijdige bloeding vormt, in het merendeel der gevallen, aanleiding om de dosis aan progestageen te verhogen.

Behalve bij een antecedent van gediagnosticeerde endometriose is het niet aangeraden een progestageen te associëren bij gehysterectomiseerde vrouwen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Zumenon bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

De tabletten worden oraal ingenomen, liefst altijd op hetzelfde tijdstip van de dag.

In geval een dosis vergeten wordt, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als meer dan 12 uur zijn verstreken, wordt aangeraden verder te gaan met de volgende dosis zonder de vergeten tablet in te nemen.

Vergetelheid kan de kans op spottings en bloedingen verhogen.

Zumenon kan onafhankelijk van voedselinname ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker; verleden van borstkanker;
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Verleden van idiopatische veneuze trombo-embolieën of huidige 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 (bijvoorbeeld angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie;
- Een gekende of vermoede zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van menopauzale symptomen mag de HST alleen worden ingezet voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen het risico.

De gegevens zijn beperkt betreffende de risico's verbonden aan de HST bij de behandeling van premature menopauze. 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 hormoonsubstitutie therapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden afgaande op de contra-indicaties en de voorzorgsmaatregelen. Tijdens de behandelingsperiode worden geregeld controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige (zie verder "Borstkanker") moeten raadplegen. Periodiek onderzoek, met inbegrip van mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen, hierbij rekening houdend met de medische individuele behoeften.

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 kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Zumenon, in het bijzonder bij:
 - leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriosis
 - een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of de aanwezigheid van risicofactoren (zie verder)
 - aanwezigheid van risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (bv. borstkanker bij eerstegraads familielid)
 - hypertensie
 - leveraandoening (bv. leveradenoom)
 - diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
 - cholelithiasis
 - migraine of (ernstige) hoofdpijn
 - systemische lupus erythematoses
 - een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
 - epilepsie
 - astma
 - otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

- De hormoonsubstitutie therapie dient onmiddellijk te worden gestaakt 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 migraine-achtige 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.

Samenvatting van de productkenmerken

- 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.
- Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden moet toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie worden overwogen bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, indien bekend is dat er residuele endometriosehaarden aanwezig zijn.
- 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 maligniteit uit te kunnen sluiten.

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 (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen:

- In het WHI onderzoek vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen, die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationeel 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-progestageencombinaties (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 oestrogeenprogestageenbehandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. 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 (Women's Health Initiative), 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 tromboembolie (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 trombotische 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).
- De algemeen erkende 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.
- Het risico op VTE kan tijdelijk verhoogd zijn na een verlengde immobilisatie, een ernstig trauma of een zware chirurgische ingreep. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie, i.h.b. een abdominale chirurgie of orthopedische ingreep van de onderste ledematen, een langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om indien mogelijk 4 tot 6 weken voor de ingreep met HST te stoppen en pas te hervatten als de patiënte 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 trombotische aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een erfelijke trombotische 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 ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, 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 oestrogeensuppletie of hormoonsubstitutie 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.
- Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Zumenon is geen contraceptieve behandeling en het wordt aangeraden een mechanische contraceptieve methode te gebruiken bij patiënten met een uterus en van wie de laatste maanstonen ten minste 12 maanden geleden zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De doeltreffendheid van de oestrogenen en de progestativa kan beïnvloed worden:

Tabak zal vermeden worden.

De metabolisering van oestrogenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in het bijzonder de cytochroom P450 enzymen 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, zoals de 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 leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Hormonale anticonceptiva met oestrogenen bleken de plasmaconcentratie van lamotrigine significant te verlagen bij gelijktijdige toediening vanwege inductie van lamotrigineglucuronidatie. Dit kan de controle over toevallen verzwakken. Hoewel de mogelijke interactie tussen de hormonale substitutietherapie en lamotrigine niet werd bestudeerd, wordt een vergelijkbare interactie verwacht, die kan leiden tot een afname van de toevalscontrole bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken.

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 het bereik van toxische concentraties. Daarom kan een zorgvuldige monitoring voor een langere tijdsperiode nodig zijn en een reductie van de dosering van tacrolimus, fentanyl, cyclosporine A en theofylline kan noodzakelijk zijn.

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 ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, 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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij vrouwen zonder uterus.

Niet van toepassing.

Bij vrouwen met een uterus.

Zumenon is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Zumenon zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestopt.

Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van accidentele foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

Zumenon is niet aangewezen tijdens de borstvoedingsperiode.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HST) zijn eveneens vermeld in rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn gewichtstoename, gewichtsverlies, hoofdpijn, abdominale pijn, nausea, rash, pruritis en uteriene en vaginale bloedingen inclusief intermitterende bloedingen (spotting).

De tabel hieronder opgemaakt volgens het systeem van orgaanklassen (MedDRA SCOs) geeft de bijwerkingen weer welke door de gebruiksters van HST werden gerapporteerd.

Orgaansysteem	Vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale candidiasis	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename, gewichtsafname		
Psychische stoornissen		Depressie	Angst, libidoverandering (toename; afname)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo	Migraine
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen	Intolerantie voor contactlenzen
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	

Samenvatting van de productkenmerken

Orgaansysteem	Vaak (≥ 1/100 ; < 1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10000, <1/1000)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Abdominale pijnen, nausea	Dyspepsie	Opgeblazen gevoel, braken
Lever-en galaandoeningen		Galblaasaandoening	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash, pruritis	Erythema nodosum; urticaria	Hirsutisme; acne
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Metrorragie, Doorbraakbloedingen; uterien / vaginaal bloedverlies inclusief spotting	Pijnlijke / gevoelige borsten	Dysmenorroe; vaginale afscheiding; groter worden van de borsten; premenstrueel syndroom (PMS)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem	Vermoeidheid

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens een behandeling met estradiol (frequentie niet bekend)

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):

Borstkanker ^a

Oestrogeenafhankelijke neoplasieën zowel benigne als maligne, bijv. Endometriumkanker ^b, ovariumkanker ^c

Toename van de grootte van leiomyoom.

Zenuwstelselaandoeningen:

Waarschijnlijke dementie na 65 jaar (zie rubriek 4.4), chorea, exacerbatie van een epilepsie

Bloedvataandoeningen:

Beroerte (CVA) ^e

Hypertensie

Arteriële trombo-embolie bv. Angina en Myocardinfarct ^d (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Veneuze trombo-embolie ^f t.t.z. een diepe veneuze trombose of longembolie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Pancreatitis (bij vrouwen met vooraf bestaande hypertriglyceridemie)

Gastro-oesofageale reflux

Lever- en galaandoeningen:

Abnormale leverfunctie soms gepaard gaan met geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Angio-oedeem

Erythema multiforma,

Vasculaire purpura,

Chloasme

Nier- en urinewegaandoeningen:
Urine-incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:
Fibrocystische borstziekte

^a Risico op borstkanker

- Een tot 2 maal verhoogd risico op een diagnose van borstkanker wordt gemeld bij vrouwen die langer dan 5 jaar een gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling gebruiken.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De mate van risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het 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 borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	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 oestrogenen			
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 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van borstkanker per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.			

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

Leeftijd bij start HST (jaren)	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 oestrogenen			
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 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van borstkanker per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.			

US WHI studies – bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar	Risico ratio & 95% CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters gedurende 5 jaar (95% CI)
CEE alleen oestrogeen			
50 - 79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0) ¹
CEE+MPA oestrogeen & progestageen[‡]			
50 - 79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

[‡]Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor de studie, was er geen verhoogd risico zichtbaar tijdens de eerste 5 jaar van de behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.

^b Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een uterus:

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 per 1000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van alleen oestrogenen als HST niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de duur van het gebruik van alleen oestrogenen en de dosis van de oestrogenen, varieerde het verhoogde risico op endometriumkanker in de epidemiologische studies tussen 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen tussen 50 en 65 jaar.

Het toevoegen van een progestageen aan een behandeling met alleen oestrogenen gedurende minstens 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study leidde het gebruik van gecombineerde (sequentiële of continue) HST gedurende 5 jaar niet tot een verhoogd risico op endometriumkanker (RR van 1,0 (0,8-1,2)).

^c Ovariumkanker

Gebruik van alleen oestrogenen of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumkanker (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.

^d Risico op veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3-3-maal verhoogd relatief risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4). De resultaten van de WHI studies worden voorgesteld:

¹ WHI studie bij vrouwen zonder uterus die geen verhoogd risico op borstkanker aantoonde

WHI Studies – Bijkomend risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar	Risico ratio en 95%CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters
Alleen oraal oestrogeen²			
50 - 59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
Oraal gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50 - 59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

^e Risico op coronaire hartziekten

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

^f Risico op ischemisch CVA

Het gebruik van alleen oestrogenen en oestrogeen-progestageen combinaties is geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op ischemisch CVA. Het risico op hemorragisch CVA is niet verhoogd tijdens het gebruik van HST.

Dit relatief risico is niet afhankelijk van de leeftijd of de duur van gebruik, maar omdat het basisrisico sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het globale risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI studies – Bijkomend risico op ischemisch CVA³ gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar	Risico ratio en 95%CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters gedurende 5 jaar
50 - 59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

Andere zeer zeldzame bijwerkingen (in de meeste gevallen klasse-effecten) werden gerapporteerd in verband met een **oestrogeen/ progestageen** behandeling:

- Benigne en maligne oestrogeenafhankelijke neoplasmata, bijvoorbeeld endometriumcarcinoom;
- Veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld diepe veneuze been- of bekkentrombose of longembolieën komen vaker voor bij vrouwen die HST gebruiken dan bij vrouwen die geen HST gebruiken. Voor meer informatie wordt verwezen naar de rubrieken 4.3 "Contra-indicaties" en 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik";
- Myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA);
- Galblaasaandoeningen;

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

² Studie bij vrouwen zonder uterus

³ Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch CVA

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonale suppletie therapie

ATC-code : G03CA03 (één enkel oestrogeen).

Zumenon 1mg en 2mg

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.

Klinische studies

- Verlichting oestrogeen-deficiëntie klachten en bloedingspatronen:
 - Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
 - Bij gebruik van 1 mg en 2 mg 17β -estradiol is er na 4 weken een significante daling van het aantal opvliegers aantoonbaar.
- 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 botdensiteit 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.

Zumenon 1 mg

- Na 2 jaar behandeling met 1 mg 17β -estradiol, was de verhoging van het gemiddeld percentage van de lumbale botdensiteit (LBD) 2,7% (betrouwbaarheidsinterval BI : 1,6 à 3,7%) vanaf de basislijn. Het gemiddeld verschil t.o.v. placebo was 5 % en de verhoging van het gemiddeld percentage vanaf de basislijn was 1,6% op het niveau van de femurhals en 2,6% op niveau van de trochanter.

Samenvatting van de productkenmerken

- In de placebogroep verminderde de trabeculaire botdensiteit met 4,9% per jaar ($p < 0,001$) na 18 maanden behandeling terwijl in de groep op 17 bèta-estradiol gemiconiseerd de botdensiteit de neiging had om te stijgen [jaarlijkse stijging van 1,8 % in de groep onder 1 mg 17 bèta-estradiol gemiconiseerd ($p < 0,001$ versus placebo)]

Zumenon 2 mg

- In de placebogroep verminderde de trabeculaire botdensiteit met 4,9% per jaar ($p < 0,001$) na 18 maanden behandeling terwijl in de groep op 17 bèta-estradiol gemiconiseerd de botdensiteit de neiging had om te stijgen [jaarlijkse stijging van 1,8 % in de groep onder 1 mg 17 bèta-estradiol gemiconiseerd ($p < 0,001$ versus placebo) en van 2,5% in de groep onder 2 mg 17 bèta estradiol gemiconiseerd ($p < 0,001$ versus placebo)]

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zumenon 1mg/2mg

Estradiol, estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (onder hemihydraat vorm) is identiek aan humaan estradiol van het ovarium.

Na orale toediening wordt gemiconiseerd estradiol snel en effectief geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste geconjugeerde en niet-geconjugeerde metabolieten zijn estron en estronsulfaat. Deze metabolieten kunnen bijdragen aan de activiteit van de oestrogenen, ofwel direct, ofwel na conversie in estradiol. De steady-state farmacokinetische data van de 3 metabolieten (estradiol, estron en estronsulfaat) na orale toediening van gemiconiseerd estradiol zijn verkregen uit studies bij gezonde vrouwen.

Absorptie

De absorptie van estradiol is afhankelijk van de deeltjesgrootte: gemiconiseerd estradiol wordt snel en efficiënt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal.

Zumenon 1 mg

Onderstaande tabel geeft de wiskundige gemiddelde steady-state farmacokinetische parameters van estradiol (E2), estron (E1) en estronsulfaat (E1S) voor een dosis van 1 mg gemiconiseerd estradiol.

De data worden voorgesteld als wiskundige gemiddelde (standaardafwijking).

<u>Estradiol 1 mg</u>				
Parameters	E2	E1	Parameters	E1S
C _{max} (pg/ml)	48 (17)	349 (129)	C _{max} (ng/ml)	10.5 (5.6)
C _{min} (pg/ml)	20.8 (11.7)	146 (75)	C _{min} (ng/ml)	2.510 (1.985)
C _{av} (pg/ml)	31.8 (15.3)	231 (106)	C _{av} (ng/ml)	5.280 (3.282)
AUC ₀₋₂₄ (pg*h/ml)	751 (331)	5.487 (2.476)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	129.0 (77.8)

Zumenon 2 mg

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

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)

*E1S: de gegevens zijn afkomstig van een orale dosis van 2mg estradiol + 20 mg dydrogesteron (geen significante effecten gerapporteerd van dydrogesteron op de kinetiek van estradiol)

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 zijn de glucuroniden van estron en estradiol de voornaamste samengestelde metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd van estradiol en zijn voornaamste metabolieten ligt tussen 10 en 16 uren.

Oestrogenen worden in de moedermelk geëxcreteerd.

Lineariteit en 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 samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de filmomhulde tablet

Lactose monohydraat

Hypromellose

Maïszetmeel

Watervrij colloidaal silicium

Magnesiumstearaat

Witte omhulling van Zumenon 1 mg:

Hypromellose

Macrogol 400

Titaandioxide (E171)

Steenrode omhulling van Zumenon 2 mg:

Hypromellose

Macrogol 400

Talk

Geel, rood en zwart ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Zumenon 1 mg: 3 jaar

Zumenon 2 mg: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zumenon 1 mg en Zumenon 2 mg: kalenderverpakking met 28 filmomhulde tabletten of 3 x 28 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd..

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

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

Samenvatting van de productkenmerken

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

Zumenon 1 mg filmomhulde tabletten : BE233317

Zumenon 2 mg filmomhulde tabletten : BE198721

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: Zumenon 1 mg: 18.03.2002

Zumenon 2 mg: 20.08.1992

Datum van laatste verlenging: 20.06.2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023

Datum van goedkeuring: 10/2023