

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 progestiinisä, 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 estrogeeniriippuvaiset 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 trombofiliinen 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)
- estrogeeniriippuvaisten 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 (systeeminen lupus erythematosus)
- sairastettu endometriumin 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 päänsäryn puhkeaminen
- raskaus.

Endometriumin hyperplasia ja karsinooma

Endometriumin hyperplasian ja syöpävaaran riskit lisääntyvät naisilla, joilta kohtua ei ole poistettu, kun pelkkää estrogeeniä käytetään pidempiä aikoja. Endometriumsyövän riskin on raportoitu lisääntyvän pelkkää estrogeeniä käyttävillä 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 endometriumin kannalta ei ole tutkittu.

Estrogeenistimulaatio ilman vastavaikutusta voi johtaa premaligniin tai maligniin transformaatioon jäljellä olevissa endometrioosipesäkkeissä. Siksi progestiinin liittämistä estrogeenikorvaushoitoon on harkittava naisille, joiden kohtu on poistettu endometrioosin 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 suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeeniä käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analysissa 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-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestästä. 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-analyysin 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 trombofilinen 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 tromboemboolian 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 tromboembooliassa ei ole päästy yksimielisyyteen.

Kuten kaikille potilaille leikkauksen jälkeen, ehkäiseviä toimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeisen laskimoperäisen tromboemboolian 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 tromboembooliaa, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa, kun ensin on käyty huolellisesti läpi sen rajoitukset (vain osa trombofilisistä häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla). Jos trombofilinen häiriö todetaan suvussa esiintyväksi 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 tromboemboolioita, valmisteiden käyttö on lopetettava. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboemboolisten 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 vaihdevuosia 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).

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.
- 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 sitoja proteiinien pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kuten kortikoideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), mikä johtaa vastaavien verenkierrossa 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 estrogeenihoitoon 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 antikvulsanttien (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.

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 valmisteiden 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 | Piilolasien |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | | häiriöt | sopimattomuus |
| Sydän | | Palpitaatio | |
| Ruoansulatus- elimistö | 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 polyyypit)

Rintasyöpä^a

Estrogeeniriippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. endometriumien syöpä^b, munasarjasyöpä^c
Leiomyooman 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

| Ikäjakaus (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

Vaihevuosi-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-vuotiaasta 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 munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analysissä 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 ammattilaisia 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 17 β -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. Läpäisyvuotoa ja/tai tiputtelua ilmeni suunnilleen 10 %:lla naisista ja kuukautisten puuttumista (ei läpäisyvuotoa eikä tiputtelua) 7–11 %:lla naisista hoitokuukausina 10–12.

- Osteoporoosin esto
 - Vaihevuosista 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 käyttämättömyyden.
 - Näyttö WHI- ja meta-analyysitutkimuksista osoittaa hormonikorvaushoidon yksinään tai yhdistettynä progestiinihoitoon – annettaessa pääasiassa terveille naisille – vähentävän lonkka-, nikama- ja muiden osteoporoottisten 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 nousu 1,8 % 1 mg mikronoidulla 17 β -estradiolilla (p<0.001 vs. placebo), ja 2,5 % 2 mg mikronoidulla 17 β -estradiolilla (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 analyysin (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 annettusta 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 mikroidoidun estradioliannoksen jälkeen oli noin 2 kertaa suurempi kuin päivittäisen 1 mg mikroidun estradioliannostuksen. Mikroidun 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 tilenpunaista 2 mg:n estradiolitablettia alumiini/PVC-läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13398

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.10.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.9.2020