LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	✔ **NEOFOLLIN sol inj 5x1 ml/5 mg (amp.skl.neodlamov.+pilník)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-28 17:01:34**
Interné číslo záznamu:	**1575**

Registračné informácie:

Aplikačná forma:	**injekčný roztok**
Registračné číslo produktu:	**56/0461/69-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**1247D**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03C - Estrogény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03CA - Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**12/1969**
Cena orientačne [€]:	

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. **Názov lieku**

NEOFOLLIN

5 mg/ml injekčný roztok

2. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Estradiol-valerát 5 mg, čo zodpovedá 3,820 mg estradiolu v 1 ml olejového roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **Lieková forma**

Injekčný roztok.

Číry, svetlo žltý alebo žltozelený olejový roztok.

4. **Klinické údaje**

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná hormonálna terapia pri nedostatku estrogénov (hypoestrogenizmus). Napríklad pri primárnej alebo sekundárnej amenoree v dôsledku hormonálnych porúch s cieľom dosiahnutia proliferácie endometria. Nedostatok ovariálnych estrogénov má byť preukázaný ich nízkymi plazmatickými hladinami, negatívnym progesterónovým testom, atrofiou endometria a hypoestrogénnym obrazom vo vaginálnej cytológii. Terapiu je možné začať po vylúčení gravidity, resp. u sekundárnej amenorey najskôr 8 týždňov po poslednej menštruácii.

Substitučná terapia pri predčasnom zlyhaní ovariálnych funkcií (predčasná menopauza pred 40. rokom i po 40. roku, napr. po ovariektómii alebo rádiokastrácii z dôvodu nenádorových ochorení.

Substitučná terapia pri celkových aj lokálnych poruchách vývoja spôsobených hypoestrogenizmom (eunuchoidný rast, genitálny infantilizmus, hypoplázia uteru).

Zastavenie dysfunkčného maternicového krvácania.

Estrogénový test.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nepravidelnosti menštruačného cyklu v prvých rokoch po menarche: 4., 11. a 18. deň cyklu 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) i.m., 18. deň spolu s progesterónom.

Substitučná terapia pri primárnej amenoree: 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) i.m., po 14 dňoch pridať progesterón.

Substitučná terapia pri Turnerovom syndróme: 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) i.m. 1., 8. a 15. deň cyklu, kombinovať s progesterónom 15. a 22. deň. Po začatí krvácania 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) i.m. 4., 11. a 18. deň cyklu, pridať progesterón 18. a 25. deň cyklu.

Substitučná terapia pri dlhotrvajúcej sekundárnej amenoree vo fertilnom veku, preukázanom nedostatku endogénnych estrogénov a pozitívnom estrogénovom teste: 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) i.m. 1., 8. a 15. deň cyklu, pridať progesterón 15. a 22. deň. Po dosiahnutí účinku (maternicové krvácanie) sa dávka v ďalších cykloch znižuje. Väčšinou stačí podať na 8. deň cyklu 2 ml NEOFOLLINU a 15. deň znovu spolu s progesterónom. Po navodení menštruačného cyklu stačí 18. deň kombinované podanie 1 - 2 ml NEOFOLLINU spolu s progesterónom. Po 3 - 6 cykloch sa aplikuje na 18. deň len samotný progesterón. Ak nedôjde ku krvácaniu, vykoná sa progesterónový test na overenie endogénnej produkcie estrogénov.

Substitučná terapia pri sekundárnej amenoree a pri negatívnom estrogénovom teste: 7 - 10 týždňov 2 - 4 ml NEOFOLLINU (10 - 20 mg estradiol-valerátu) i.m. raz týždenne. Posledný týždeň pridať progesterón.

Zastavenie dysfunkčného krvácania: 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) spolu s progesterónom i.m.

Estrogénový test: 2 ml NEOFOLLINU raz týždenne po dobu 3 - 4 týždňov. Pri pozitívnom teste sa maternicové krvácanie objaví do 14 dní po poslednej injekcii.

Estrogénmi bez progesterónu je možné dlhodobo liečiť len ženy po hysterektómii. U žien s intaktnou maternicou je nutné estrogénovú terapiu vždy kombinovať s aplikáciou progesterónu v záujme ochrany endometria pred nadmernou stimuláciou.

S ohľadom na fyziologickú produkciu (estrogény 0,05 mg/deň, progesterón 25 mg/deň), pomer estrogény/progesterón v priebehu kombinovanej terapie má byť 1:50. Cyklická, kombinovaná estrogén – progesterónová terapia (napr. 15 dní estrogény, 7 – 10 dní estrogény plus progesterón, 7 dní nič) zachová mesačné krvácanie, a tým sa zníži riziko vzniku endometriálnej hyperplázie a karcinómu. Alternatívne sa môžu estrogény podávať kontinuálne spolu s progesterónom. Pri dlhšom trvaní endometrium atrofuje a k menštruácii by nemalo dôjsť. Tento spôsob podávania estrogénov bol zavedený s cieľom indukovať amenoreu pri kombinovanej estrogén – progesterónovej terapii. Vidí sa ale menej fyziologický a všetky jeho pozitívne a nežiaduce účinky nie sú overené.

Estrogény sa pri insuficiencii ovárií majú používať v čo najnižšej účinnej dávke a čo najkratší čas. Dočasné podávanie väčšieho množstva estrogénov (dvojnásobok udržiavacej dávky) môže byť potrebné k indukcii úplného vyvinutia sekundárnych pohlavných znakov u dievčat alebo ku kontrole menopauzálnych symptómov. Ešte väčšie dávky sa používajú parenterálne (spolu s progesterónom) u niektorých typov maternicového krvácania..

U žien s predčasnou menopauzou má substitučná terapia trvať minimálne až do veku prirodzenej menopauzy.

Pediatrická populácia

Nie sú indikácie na použitie estradiolu u novorodencov. Estradiol sa príležitostne používal k inhibícii rastu u vysokých dievčat, ale výhody tejto terapie sú neisté. Ako nežiaduce účinky sa často u tejto terapie vyskytujú nauzea, zvyšovaní telesnej hmotnosti a menorágia.

Spôsob podávania

Intramuskulárne použitie. Liek sa aplikuje hlboko do svalu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na estradiol-valerát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Potvrdený, prekonaný alebo suspektný karcinóm prsníka,
- Cystická mastopatia (aj v rodinnej alebo osobnej anamnéze),
- Potvrdené alebo suspektné estrogén-dependentné malígne tumory (napr. rakovina endometria),
- Nediagnostikované genitálne krvácanie,
- Maternicové krvácanie vyvolané vysokou hladinou estrogénov,

- Neliečená hyperplázia endometria,
- Suspektná TBC rodidiel,
- Gravidita,
- Predchádzajúca alebo súčasná žilová trombembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia),
- Známe trombofilné poruchy (napr. deficiencia proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4),
- Aktívne alebo nedávno prekonané arteriálne trombembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu),
- Akútne alebo prekonané ochorenie pečene, ak pečeňové testy stále nedosiahli normálne hodnoty,
- Hepatopatia,
- Porfýria,
- Karcinómy a prekancerózy urogenitálneho traktu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podávanie estradiolu bez súčasného podávania progesterónu je u žien s funkčnou maternicou spojené so zvýšeným rizikom vzniku endometriálnej hyperplázie a endometriálneho karcinómu ako dôsledku excesívnej rastovej stimulácie endometria. Veľkosť tohoto rizika závisí od dávky a dĺžky liečby. Počas terapie estradiolom sa môže vyskytnúť závažné abnormálne maternicové krvácanie. Na vylúčenie prítomnosti karcinómu je potrebná endometriálna biopsia. Ženy, ktoré dostávajú alebo dostávali dlhodobo estrogény, musia byť pravidelne raz za rok vyšetrené (prsníky, pohlavné orgány).

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL sa má začať len pri príznakoch, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos liečby a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokým prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy o rizikách HSL v liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom na nízku úroveň absolútneho rizika u mladších žien môže byť však pomer prínosu a rizika priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo obnovením HSL musí byť vykonaná úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) by sa mali riadiť touto anamnézou, kontraindikáciami a upozorneniami pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie sa prispôsobuje jednotlivej pacientke. Ženy majú byť poučené, aby všetky zistené zmeny

na prsníkoch oznámili lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skríningovou praxou a modifikovať podľa klinických potrieb jednotlivej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Herpes gestationis.

Hemoglobinopatia. U ochorení ako kosáčikovitá anémia môže byť zvýšené riziko vzniku trombembolických komplikácií.

Porfýria. Estrogény stimulujú hepatálnu syntézu porfyrínov. Substitučná terapia estradiolom môže indukovať záchvaty porfýrie.

Pruritus, alebo pemphigoid gestationis sa môžu vyskytnúť v priebehu gravidity, ako dôsledok vysokej hladiny estrogénov.

Hyperkalciémia môže byť exacerbovaná estrogénmi.

Ak je prítomný akýkoľvek z nasledujúcich stavov, objavil sa v minulosti a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva alebo počas predchádzajúcej hormonálnej liečby, je potrebné pacientku pozorne sledovať. Je potrebné mať na pamäti, že tieto stavy sa môžu opakovať alebo zhoršiť počas liečby NEOFOLLINOM, najmä:

– Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza

– Rizikové faktory trombembolických ochorení (pozri nižšie)

– Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka

– Hypertenzia

– Ochorenie pečene (napr. adenóm pečene)

– Diabetes s postihnutím ciev alebo bez neho

– Cholelitiáza

– Migréna alebo (silné) bolesti hlavy

– Systémový lupus erythematosus

– Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)

– Epilepsia

– Astma

– Otoskleróza

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a tiež v nasledujúcich prípadoch:

– Žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií

– Významné zvýšenie krvného tlaku

– Nový výskyt migrenóznych bolestí hlavy

– Gravidita

Hyperplázia endometria a rakovina

U žien s intaktnou maternicou je zvýšené riziko hyperplázie endometria a karcinómu, ak sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. V závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénov bolo hlásené 2- až 12-násobne zvýšené riziko rakoviny maternice u žien užívajúcich samotné estrogény v porovnaní s neužívajúcimi ženami (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvávať zvýšené riziko po dobu najmenej 10 rokov.

Pridanie gestagénov počas cyklu najmenej 12 dní za mesiac/28 dní alebo kontinuálna liečba kombináciou estrogén - gestagén u nehysterektomizovaných žien znižuje riziko spojené s HSL so samotnými estrogénmi.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť intermenštruačné krvácanie a špinenie. Ak sa intermenštruačné krvácanie alebo špinenie objaví po určitom čase počas liečby alebo pretrváva po ukončení liečby, musí byť zistená príčina a vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie malignity endometria.

Estrogénová stimulácia bez gestagénu môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii vo zvyškových ohniskách endometriózy. Z tohto dôvodu pridávanie gestagénov k estrogénovej substitučnej liečbe sa má zvážiť u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu kvôli endometrióze, ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

Rakovina prsníka

Celkové dôkazy naznačujú zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombináciu estrogén-gestagén a možno tiež samotnú estrogénovú HSL, ktoré závisí od

dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba

- Randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia (Women’s Health Initiative study (WHI))

a epidemiologické štúdie zhodne zistili zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL

s kombináciou estrogén-gestagén, ktoré je evidentné po približne 3 rokoch užívania (pozri časť 4.8).

Samotná estrogénová liečba

- WHI štúdia nezistila žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú estrogénovú HSL. V observačných štúdiách bolo väčšinou hlásené malé zvýšenie rizika diagnostikovania rakoviny prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako to, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogén-gestagén (pozri časť 4.8).

Nadmerné riziko sa stáva evidentné po niekoľkých rokoch užívania, ale návrat k normálnym hodnotám je po pár (najviac 5) rokoch od ukončenia liečby.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-gestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Epidemiologické dôkazy z rozsiahlej metaanalýzy naznačujú mierne zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien, ktoré užívali HSL obsahujúcu samotný estrogén alebo estrogén-gestagén. Toto riziko sa prejaví v priebehu 5 rokov užívania a po ukončení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátane štúdie WHI naznačujú, že užívanie kombinovanej HSL môže byť spojené s podobným alebo o niečo nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilový trombembolizmus

- HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej trombembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

- Pacientky so známymi trombofilickými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).

- Všeobecne známe rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus

erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny jednotný názor na možnú úlohu varikóznych žíl pri VTE.

- U všetkých pacientov po operácii sa má pamätať na profylaktické opatrenia na predchádzanie VTE po operáciách. Ak nasleduje dlhodobá imobilizácia po elektívnej chirurgii, odporúča sa dočasné prerušenie HSL na 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba má byť obnovená až po úplnej mobilizácii pacientky.

- U žien, ktoré nemajú VTE v osobnej anamnéze, ale ktoré majú príbuzných prvého stupňa s výskytom trombózy v mladom veku, sa po starostlivom zvážení môže uvažovať o skríningu, berúc do úvahy jeho limity (iba časť trombofilických defektov je identifikovaná skríningom).

Pokiaľ je zistený trombofilný defekt, ktorý je spájaný s trombózou členov rodiny alebo pokiaľ sa jedná o „závažný“ defekt (napr. deficiencia antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C, alebo kombinácia defektov), HRT je kontraindikovaná.

- U žien na dlhodobej antikoagulačnej liečbe sa vyžaduje starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

- Ak sa po začatí liečby vyvinie VTE, treba ukončiť užívanie lieku. Pacientkam má byť odporučené, aby ihneď kontaktovali svojho lekára v prípade, že spozorujú možné trombembolické príznaky (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť).

Kardiovaskulárne ochorenie (coronary artery disease, CAD)

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ochorením CAD alebo bez neho, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-gestagénovú alebo samotnú estrogénovú HSL.

Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba

Relatívne riziko CAD počas užívania kombinovenej estrogén-gestagénovej HSL je mierne zvýšené. Nakoľko základné riziko CAD hlavne závisí od veku, počet prípadov CAD v dôsledku užívania estrogén-gestagénovej HSL je veľmi nízke u zdravých žien v období blížiacej sa menopauzy, ale bude rásť s vekom.

Samotný estrogén

Randomizované kontrolované údaje nepoukazujú na zvýšené riziko CAD u žien po hysterektómii liečených samotnými estrogénmi.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo časom od menopauzy. Avšak, nakoľko základné riziko mozgovej príhody silne závisí od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín, a preto je potrebné starostlivo sledovať pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou.

Ženy s už predtým existujúcou hypertriglyceridémiou majú byť pozorne sledované počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch bol počas liečby estrogénmi pri tomto stave hlásený veľký nárast triglyceridov v plazme, čo viedlo k pankreatitíde.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), čo spôsobuje zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako jód viazaný na bielkovinu (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľných T4 a T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené, napr. kortikosteroid viažuci globulín (CBG), pohlavný hormón viažuci globulín (SHBG), čo vedie k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov respektíve pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (substrát angiotenzinogén/renín, alfa 1 antitrypsín, ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšení rizika možnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú HSL alebo HSL so samotnými estrogénmi po 65. roku života.

Pediatrická populácia

U detí je opatrnosť potrebná pre možnosť uzavretia epifyzárnych štrbín dlhých kostí.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce liek, konkrétne enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, ak sú podávané súčasne so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov .

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v intenzite maternicového krvácania.

Potenciálne nebezpečné interakcie. Fajčenie zvyšuje riziko tromboembolických komplikácií u žien, ktoré podstupujú estrogénovú terapiu. Neznižuje však účinnosť terapie estradiolom. Estrogény môžu zvýšiť toxicitu chlórpromazínu (zosilnenie cholestatického účinku).

Iné signifikantné interakcie. Ide väčšinou o informácie o orálnych kontraceptívach. O interakciách samotného estradiolu je málo údajov. Dá sa predpokladať interakcia so všetkými liekmi, ktoré majú také isté metabolické cesty v hepatálnej biotransformácii a biliárnej exkrécii. Lieky ako rifampicín, barbituráty a fenytoín, ktoré indukujú syntézu hepatálnych enzýmov, zvyšujú rýchlosť metabolizmu estrogénov. Naopak estrogény môžu zvýšiť aktivitu fenytoínu a iných liekov degradovaných mikrozomálnymi enzýmami inhibíciou ich metabolizmu. Dlhodobé podávanie antibiotík môže znižovať účinnosť estrogénových preparátov akcelerovaním ich metabolizmu v dôsledku indukcie mikrozomálnych enzýmov. Likvidáciou črevnej flóry môžu antibiotiká znemožniť enterohepatálny obeh estrogénov. Estrogény môžu meniť terapeutický účinok antidiabetík, antikonvulzív a antihypertenzív.

Interferencia s laboratórnymi testmi. Estradiol môže ovplyvniť funkčné testy štítnej žľazy, plazmatické hladiny kortizolu a stanovenie 17-ketosteroidov v moči tým, že zvyšuje koncentráciu transportných proteínov.

NEOFOLLIN vyvoláva falošnú pozitivitu alebo vyššie hodnoty stanovenia BSP, kortikosteroidov v plazme, jódu viazaného na bielkoviny a vychytávanie radiojódu štítnou žľazou. Naopak vyvoláva falošnú negativitu alebo nižšie hodnoty pri stanovení 17-hydroxy- a keto-steroidov v moči.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

NEOFOLLIN nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom NEOFOLLIN, liečba musí byť okamžite ukončená.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúce neúmyselnú expozíciu plodu estrogénmi nepreukázali teratogénne alebo fetotoxické účinky.

Dojčenie

NEOFOLLIN nie je indikovaný počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NEOFOLLIN nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt nežiaducich účinkov závisí od veku pacientky a ide najmä o prejavy zosilnených fyziologických účinkov estrogénov. Časť nežiaducich účinkov vzniká ako dôsledok hepatálneho metabolizmu estradiolu.

Všetky estrogénové preparáty môžu najmä na začiatku liečby spôsobiť ľahké nežiaduce účinky ako sú napätie a hypertrofia pŕs, mastalgia, slabé vaginálne krvácanie, retencia sodíka a tekutín, zvyšovanie telesnej hmotnosti, bolesti hlavy, parestézie a nauzea. Tieto účinky závisia od dávky a často spontánne vymiznú pri dlhodobej terapii. Len zriedkavo sú dôvodom k prerušeniu terapie. Intramuskulárne podanie v niektorých prípadoch môže tieto symptómy odstrániť.

Poruchy metabolizmu a výživy

- hyperkalciemia

Psychické poruchy

- sklon k depresii, anorexia, zníženie libida

Poruchy nervového systému

- bolesť hlavy, parestézia

Poruchy ciev

- venózna tromboembolická choroba, hypertenzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- nauzea, vracanie, hnačka

Poruchy pečene a žlčových ciest

- poruchy pečeňových funkcií

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- vyrážka, žihľavka, chloazma, rôzne erupcie, Stevensov-Johnsonov syndróm,

erythema multiformaea nodosum

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- predčasné uzavretie epifyzárnych štrbín u detí

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- napätie a zväčšenie pŕs, bolesť pŕs, endometriálna hyperplazia, abnormálne maternicové krvácanie, karcinóm endometria, karcinóm pŕs, slabé vaginálne krvácanie
- u mužov: gynekomastia, inhibícia spermatogenezy, strata libida, impotencia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- edém, retencia sodíka a tekutín

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- zvýšenie telesnej hmotnosti

Riziko rakoviny prsníka

- Až 2-násobne zvýšené riziko diagnózy rakoviny prsníka je hlásené u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-gestagénovú liečbu počas viac ako 5 rokov.

- Akékoľvek zvýšené riziko u žien užívajúcich samotnú liečbu estrogénmi je podstatne nižšie ako u tých, ktoré užívajú estrogén-gestagénové kombinácie.

- Miera rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).

- Výsledky najväčšej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie (WHI štúdia) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS) sú uvedené nižšie:

Štúdie MWS (Million Women Study) - Odhadované dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Ďalšie prípady za obdobie 5 rokov na 1 000 žien, ktoré neužívali HSL*[2]	Pomer rizika a 95 % IS[#]	Ďalšie prípady za obdobie 5 rokov na 1 000 žien, ktoré užívali HSL (95 % IS)
HSL so samotnými estrogénmi			
50 - 65	9 - 12	1,2	1-2 (0 - 3)
Kombinácia estrogén-gestagén			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

*[2] Prevzaté zo základnej hodnoty incidencie v rozvinutých krajinách.

[#] Celkový pomer rizika. Pomer rizika nie je konštantný, ale narastá s dĺžkou doby užívania.

Poznámka: Vzhľadom k tomu, že je incidencia rakoviny prsníka odlišná v jednotlivých krajinách EÚ, počet ďalších prípadov rakoviny prsníka sa bude tiež meniť proporcionálne.

Americká štúdia WHI (US WHI) – Dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia počas 5 rokov na 1 000 žien, ktorým bolo podávané placebo	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady počas 5 rokov na 1 000 žien, ktoré užívali HSL (95 % IS)
CEE samotné estrogény			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*[3]

CEE+MPA estrogén-gestagén‡

50 - 79	17		1,2 (1,0 - 1,5) 4 (0 - 9)

*[3] WHI štúdia u žien bez maternice, ktorá nepoukázala na zvýšené riziko rakoviny prsníka.

‡ Ak bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby: po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.

Riziko rakoviny endometria

Postmenopauzálne ženy s maternicou

Riziko rakoviny endometria je asi 5 na každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože zvyšuje riziko vzniku rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od dĺžky užívania samotných estrogénov a od dávky estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiách menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov na každých

1 000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie gestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdii Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8 - 1,2)).

Rakovina vaječníkov

Užívanie HSL so samotnými estrogénmi alebo kombinovanej estrogén-gestagénovej HSL je spojené s miernym nárastom rizika diagnózy rakoviny vaječníkov.

Podľa metaanalýzy 52 epidemiologických štúdií existuje u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, zvýšené riziko rakoviny vaječníkov oproti ženám, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43, 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívali HSL po dobu 5 rokov, pripadá približne 1 prípad naviac na 2 000 pacientok. U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu 5-ročného obdobia

diagnostikovaná rakovina vaječníkov približne u 2 žien z 2 000.

Riziko vzniku žilovej trombembólie

HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej trombembólie (VTE), t.j. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky WHI štúdií sú uvedené nižšie:

WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	**Incidencia za 5 rokov na 1 000 žien, ktorým bolo podávané placebo**	**Pomer rizika a 95 % IS**	**Ďalšie prípady na 1 000 žien, ktoré užívali HSL**
Perorálne samotné estrogény[4]			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Perorálna kombinácia estrogén-gestagén			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

[4] Štúdia so ženami bez maternice

Riziko vzniku koronárnej artériovej choroby (coronary artery disease, CAD)

- Riziko vzniku koronárnej artériovej choroby je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívajú kombinovanú estrogén-gestagénovú HSL (pozri časť 4.4).

Riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody

- Užívanie samotných estrogénov a estrogén-gestagénovej liečba je spojená až s 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.

- Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo dĺžkou užívania, ale keďže je prvotné riziko silne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL,

bude stúpať s vekom (pozri časť 4.4).

WHI kombinované štúdie – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody[5] po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia za 5 rokov na 1 000 žien, ktorým bolo podávané placebo	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady za 5 rokov na 1 000 žien, ktoré užívali HSL
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

[5] *Bez diferenciácie medzi ischemickou a hemoragickou cievnou mozgovou príhodou.*

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré boli tiež hlásené pri liečbe estrogénom a/alebo gestagénom:

- ochorenie žlčníka
- poruchy kože a podkožia: chloazma, multiformný erytém, erythema nodosum, vaskulárna purpura
- pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú informácie o dôsledkoch akútneho predávkovania estradiolom u ľudí. Liečba prípadného predávkovania má byť symptomatická.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné

ATC kód: G03CA03

Estradiol/Estradiol-valerát: Liečivo, syntetický 17 β-estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza stratu produkcie estrogénu u žien v menopauze a zmierňuje postmenopauzálne príznaky.

Molekulárny a celulárny mechanizmus účinku

Estradiol pôsobí prostredníctvom estrogénových receptorov lokalizovaných v cieľových tkanivách. Neobsadené estrogénové receptory sú lokalizované v cytoplazme, našli sa však aj v bunkovej membráne. Po naviazaní estradiolu na estrogénový receptor pôsobí tento komplex ako transkripčný faktor, ktorý moduluje expresiu cieľových génov. Estrogény obsahujú cyklopentanoperhydrofenantrenovú štruktúru. Fenolický kruh je základnou chemickou podmienkou pre väzbu na estrogénové receptory. Kyslík na C_{17} je nevyhnutný pre estrogénovú biologickú aktivitu. Biologickú účinnosť ovplyvňuje typ radikálu naviazaného na kyslík na C_{17}. Z endogénnych estrogénov je najúčinnejší 17-ß-estradiol. Účinnosť estradiolu sa znižuje desaťkrát po enzymatickej alebo chemickej oxidácii 17-hydroxylovej skupiny na ketoskupinu, ako napr. u estrónu.

Estrogény sú steroidné hormóny, ktorých hlavnou úlohou je regulácia funkcie ženských pohlavných orgánov a regulácia reprodukcie. Prirodzené estrogény sú 17-ß-estradiol, estrón a estriol. Najúčinnejší z nich je 17-ß-estradiol. Estradiol reguluje rast a činnosť ženských pohlavných orgánov, sekundárnych pohlavných znakov a prsných žliaz, ako i isté funkcie maternice a prídavných orgánov, najmä proliferáciu endometria, vývoj deciduy a cyklické zmeny epitelu cervixu a vagíny. Hladina estrogénov v krvi musí mať istú minimálnu kritickú hodnotu, aby endometrium proliferovalo. Estradiol v kombinácii s progesterónom podporuje tiež sekrečnú fázu menštruačného cyklu. Ak je hladina estrogénov príliš nízka, endometrium sa neudrží a nasleduje maternicové krvácanie. Maternicové krvácanie sa teda môže dočasne zastaviť veľkými dávkami estrogénov, alebo vyvolať prerušením ich podávania. Krvácanie však môže vzniknúť i cez vysokú hladinu estrogénov (pri dlhodobom podávaní vysokých dávok) ako dôsledok infarktov v excesívne hypertrofovanom endometriu. Hyperpláziu endometria pri podávaní estrogénov je možné obmedziť súčasným podávaním progesterónu. Tiež prerušenie podávania estrogénov u žien po menopauze alebo po ovariektómii indukuje maternicové krvácanie. Chronické podávanie estrogénov bez progesterónu, anovulačné cykly (chýba sekrécia progesterónu) alebo ovariálne nádory secernujúce estrogény spôsobia tiež maternicové krvácanie.

Estradiol reguluje spätnou väzbou sekréciu gonadotropínov na úrovni hypofýzy a hypothalamu. Sekrécia FSH je progresívne inhibovaná ak sa zvyšuje hladina estradiolu (negatívna spätná väzba). Sekrécia LH je u nízkych hladín estradiolu

maximálne potlačená. Zvyšuje sa ako odpoveď na zvýšenie hladiny estradiolu (pozitívna spätná väzba). FSH stimuluje sekréciu estradiolu z dozrievajúceho folikulu. Estradiol sa tým v priebehu menštruačného cyklu podieľa na regulácii cyklických zmien gonadotropínov a endometria. Okrem účinku na pohlavné orgány, sekundárne pohlavné znaky, mliečnu žľazu, hypothalamus a hypofýzu pôsobí estradiol najmä na pečeň a kostru a má mnohopočetné metabolické účinky. Významne ovplyvňuje metabolizmus lipidov, znižuje hladiny lipoproteínov s nízkou hustotou a opačne zvyšuje hladiny lipoproteínov s vysokou hustotou a triglyceridov. Stimuluje syntézu transportných globulínov pre hormóny. Podporuje absorpciu vápnika z čriev a redukuje jeho vylučovanie močom. Estradiol inhibuje resorpciu kostí. Závažnými dôsledkami dlhotrvajúceho nedostatku cirkulujúcich estrogénov môžu byť osteoporóza a kardiovaskulárne komplikácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika po jednorazovom podaní

Po intravenóznom podaní má estradiol iniciálny polčas približne 20 minút a sekundárny približne 70 minút. Metabolický clearance definovaný ako objem krvi, z ktorej bol estradiol ireverzibilne odstránený je 600 až 800 litrov za 24 hod.m^{-2} u žien pred menopauzou a okolo 600 l za 24 hod.m^{-2} u žien po menopauze.

Resorpcia

Po orálnom podaní sa prirodzené estrogény takmer úplne resorbujú. Účinnosť p.o. podania je však obmedzená s ohľadom na intenzívny metabolizmus estrogénov v priebehu ich prvého prechodu pečeňou (first pass effect). Estradiol-valerát sa už v črevnej sliznici mení na estrón, takže po p.o. podaní estradiolu je plazmatická koncentrácia estrónu nefyziologicky vyššia ako koncentrácia estradiolu. Po p.o. podaní je signifikantná časť estradiol-valerátu inaktivovaná už pred vstupom do systémovej cirkulácie. Estradiol sa veľmi dobre resorbuje i kožou a sliznicou. Alkyl a aryl estery estradiolu majú nižšiu polaritu, preto sa po i.m. podaní v olejovom roztoku rýchlosť ich resorpcie znižuje v závislosti na veľkosť bočného reťazca.

Estradiol-valerát, ester estradiolu, je dlhodobo pôsobiaci ester vhodný na i.m. podanie. Rýchlosť jeho resorpcie je nižšia ako estradiol-benzoátu (terapeutické dávky sú účinné niekoľko dní) a väčší ako estradiol-dipropionátu (terapeutické dávky sú účinné niekoľko týždňov). Estradiol-valerát je v olejovom roztoku po i.m. aplikácii účinný 1 - 3 týždne. Tkanivové esterázy uvoľňujú z estradiol-valerátu účinný estradiol. Parenterálna aplikácia estradiol-valerátu umožňuje znížiť jeho inaktiváciu v črevnej sliznici a v pečeni. Nástup a ukončenie účinku estradiol-valerátu po i.m. aplikácii sú pomalé,

postupné a neurčité. Intenzívna konverzia estradiolu na estrón v čreve a v pečeni spôsobuje, že orálne podanie estradiolu vedie k vysokej koncentrácii cirkulujúceho estrónu a súčasne k vysokému pomeru estrón/estradiol. Z tohoto hľadiska perorálne podaný estradiol neobnovuje fyziologickú situáciu u žien pred menopauzou, kedy je pomer estrón/estradiol menší ako 1. Perkutánna, subkutánna, vaginálna a intramuskulárna aplikácia estradiolu umožňuje dosiahnuť plazmatické koncentrácie podobné hladinám estradiolu vo folikulárnej fáze, ako aj nízky pomer estrón/estradiol.

Distribúcia

Vzhľadom na vysokú rozpustnosť v tukoch sa estradiol distribuuje v celom tele. Extenzívna väzba na plazmatické proteíny však spôsobuje, že distribučný objem je len 9 - 15 l. Cirkulujúci estradiol je takmer úplne viazaný na plazmatické proteíny. Približne 60 % sa viaže na albumín, 38 % na globulín viažuci pohlavné hormóny a 2 – 3 % zostávajú voľné a predstavujú biologicky účinnú frakciu hormónu. Globulín viažuci pohlavné hormóny významným spôsobom ovplyvňuje účinnosť estradiolu. Testosterón sa viaže na rovnaký glykoproteín s vyššou afinitou ako estrogén, teda tieto steroidy môžu ovplyvňovať vzájomne svoj metabolizmus. Niektoré stavy ovplyvňujú hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny a tým i hladinu voľného estradiolu.

Hypertyreoidizmus, cirhóza, gravidita a terapia estrogénmi zvyšujú hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny. Naopak hypotyreoidizmus, hyperandrogenizmus a obezita znižujú jeho hladinu. Estradiol sa vylučuje do materského mlieka, jeho koncentrácia však nie je taká vysoká, aby sa dalo predpokladať ovplyvnenie dieťaťa. Estradiol prechádza placentou.

Biotransformácia

Estradiol sa konvertuje 17-ß-hydroxysteroiddehydrogenázou na estrón už v črevnej sliznici, potom v pečeni. Estrón sa rýchlo mení na estrón-3-sulfát, ktorý je najvýznamnejší cirkulujúci estrogén. Nie je však fyziologicky aktívny vzhľadom na slabú väzbu na estrogénové receptory. Hlavná metabolická cesta je hydroxylácia aromatického A kruhu v polohe C-2. Hydroxylácia sa môže uskutočniť i v polohe C-16 na D kruhu za vzniku 16-α-hydroxyestrónu, ktorý sa nasledovne redukuje na estriol. Estriol má len 1/10 aktivity estradiolu. Hydroxylačná reakcia na C-2 a C-16 sú kompetitívne. Hydroxylácia môže prebehnúť i v polohách C-4, 6, 7, 11, 14, 15, 16 a 18. Estrogény vytvorené hydroxyláciou na A kruhu sa môžu na hydroxylových skupinách metylovať. Okrem toho môžu tvoriť kovalentné väzby so sulfhydrilovými skupinami hepatálnych proteínov. Estrón, estradiol a ich metabolity sa konjugujú za vzniku glukuronidov a sulfátov. Hlavný cirkulujúci metabolit estrogénu je estrón-3-sulfát. Ľahko sa dekonjuguje na voľný estrón, ktorý sa môže estradioldehydrogenázou meniť v pečeni a endometriu na estradiol. Estrón-3-sulfát má preto očividne zásobnú funkciu

a predstavuje ľahko dostupný zdroj voľného estradiolu. Oxidácia estradiolu na estrón je však rýchlejšia, a je uprednostňovaná pred opačnou reakciou.

Eliminácia

Všetky tri estrogény (estradiol a jeho metabolity, estrón, estriol) sa vylučujú močom ako glukuronidové a sulfátové konjugáty spolu s malým množstvom nezmeneného estradiolu. 40 až 100 % (v priemere 80 %) podanej dávky estradiolu sa vylučuje močom v priebehu 96 - 120 hodín. 20 % sa vylúči stolicou. Asi 40 % estradiolových metabolitov sa vylučuje žlčou a z týchto sa 80 % reabsorbuje do enterohepatálnej cirkulácie. Len malá časť (okolo 7 %) podanej dávky estradiolu sa vylučuje stolicou. Hepatálny metabolizmus estradiolu je možné zvýšiť indukciou mikrozomálnych enzýmov. Poškodenie pečene môže viesť k hyperestrogénizmu. Okrem toho pečeňový metabolizmus spôsobuje, že po perorálnom podaní sa väčšina estrogénov v pečeni mení na farmakologicky menej účinné látky. Estrogény sa metabolizujú i v čreve črevnou flórou, čo umožňuje ich enterohepatálnu cirkuláciu. Alterácie normálnej črevnej flóry môžu preto ovplyvniť estrogénový metabolizmus.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Závislosť medzi plazmatickou koncentráciou a účinkom.

Denná tvorba estrogénov 90 – 350 nmol je u žien závislá na fáze cyklu. Po menopauze produkcia klesá na 17 – 35 nmol/24 hod. Plazmatická koncentrácia 300 – 800 pmol.l-1 je dostatočná pre odstránenie menopauzálnych symptómov ako sú návaly tepla, profúzne potenie a na zníženie zvýšených hladín gonadotropínov po menopauze. Postmenopauzálne symptómy sa objavia znovu, ak sa zníži plazmatická hladina estradiolu na 100 až 120 pmol.l-1. Viacero prác dokumentuje, že existuje vzťah medzi plazmatickou koncentráciou estradiolu a účinkom estradiolovej terapie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

Podľa testovania na zvieratách má estradiol teratogénny účinok na urogenitálny trakt, kostru, srdce

a mliečne žľazy. U niektorých druhov experimentálnych zvierat podávanie estradiolu *in utero* znižuje u potomstva fertilitu, u samcov spôsobuje feminizáciu.

Onkogénny potenciál

U niektorých druhov experimentálnych zvierat estradiol podporuje vývoj rôznych nádorov vrátane nádorov mliečnej žľazy, uteru a cervixu uteri. Testikulárne, lymfoidné,

a osteogénne nádory boli popísané, ale len u niektorých druhov myší. U väčšiny iných druhov sa nepodarilo estrogénmi indukovať nádory. Niektoré experimenty poukazujú na možnú signifikantnú koreláciu medzi pôsobením estrogénov a benígnymi a malígnymi nádormi pečene. Úloha estradiolu v etiológii karcinómu mliečnej žľazy nie je zatiaľ jasná.

Estradiol je na zozname známych karcinogénov. Klasifikuje sa ako ”tumor promoter” a nie ako genotoxický karcinogén. Niektoré genotoxické testy na baktériách však naznačujú, že estradiol a jeho katecholové metabolity sú genotoxické karcinogény s pravdepodobnou schopnosťou indukovať vznik nádorov. Genotoxický účinok majú estradiol a dietylstilbestrol aj na myšacích epiteliálnych bunkách.

6. Farmaceutické informácie

6.1 Zoznam pomocných látok

slnečnicový olej na injekciu

6.2 Inkompatibility

Oxidujúce látky, alkálie a svetlo spôsobujú rozklad.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- 1 ml neodlamovacie ampulky s nalepeným štítkom, pilník, plastová vanička, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
- 1 ml odlamovacie ampulky s nalepeným štítkom, plastová vanička, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 5 ampuliek po 1 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky druhy balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. **Registračné číslo**

56/0461/69-S

9. **Dátum PRVEJ registrácie / predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie: 30. december 1969

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. január 2007

10. **Dátum revízie textu**

04/2019

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

Písomná informácia pre používateľku

NEOFOLLIN

5mg/ml injekčný roztok

estradiol-valerát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, alebo zdravotnú sestru.

- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je NEOFOLLIN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NEOFOLLIN
3. Ako používať NEOFOLLIN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NEOFOLLIN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NEOFOLLIN a na čo sa používa

NEOFOLLIN je liek, ktorý obsahuje ako účinnú látku estradiol-valerát. Estradiol je synteticky pripravený hormón, ktorý je totožný s prirodzeným estrogénom (ženský pohlavný hormón).

NEOFOLLIN sa používa na:

- hormonálnu substitučnú (náhradnú) liečbu (HSL) pri nedostatku estrogénov vo vaječníkoch (hypoestrogenizmus), napr. pri primárnej (neprítomnosť prvej menštruácie u dievčat do 16. roku veku) alebo sekundárnej amenoree (neprítomnosť menštruácie) dokázanom negatívnym progesterónovým testom i laboratórnymi testami, atrofiou endometria (zníženie funkcie sliznice maternice) a hypoestrogénovým obrazom (pokles hladiny hormónov) pri pošvovej cytológii.

- hormonálnu substitučnú liečbu pri predčasnom zlyhaní funkcie vaječníkov pred 40. rokom života (predčasná menopauza), napr. po ovariektómii (chirurgické odstránenie vaječníkov) alebo rádiokastrácii (vplyvom žiarenia) z dôvodu nenádorových ochorení.

- hormonálnu substitučnú liečbu pri celkových aj lokálnych poruchách vývoja spôsobených hypoestrogenizmom (eunuchoidný rast - rast s nedostatočnou činnosťou pohlavných orgánov, genitálny infantilizmus – vývojová zaostalosť pohlavných orgánov, hypoplázia uteru – neúplné vyvinutie maternice).

- hormonálnu substitučnú liečbu pri primárnej amenoree (neprítomnosť prvej menštruácie u dievčat do 16. roku veku).

- zastavenie dysfunkčného (nepravidelného) maternicového krvácania.

- estrogénový test.

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NEOFOLLIN**

Anamnéza a pravidelné lekárske vyšetrenie

Je potrebné zvážiť riziká spojené s používaním HSL pred rozhodnutím začať liečbu alebo pokračovať v liečbe s HSL.

Skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (kvôli zlyhaniu vaječníkov alebo chirurgickému odstráneniu vaječníkov) sú obmedzené. Ak ste v predčasnej menopauze, riziko spojené s používaním HSL môže byť odlišné. Povedzte to svojmu lekárovi.

Skôr, ako začnete (alebo znovu začnete) používať HSL, váš lekár sa vás opýta na osobnú a rodinnú anamnézu (ochorenia v minulosti). Lekár môže rozhodnúť o vykonaní lekárskych vyšetrení. Tieto môžu zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo interné vyšetrenie, ak je to potrebné.

Počas liečby liekom NEOFOLLIN je potrebné, aby ste sa podrobili pravidelným lekárskym kontrolám (najmenej raz ročne). Počas týchto kontrol sa porozprávajte so

svojím lekárom o prínosoch a rizikách pokračovania v liečbe liekom NEOFOLLIN.

Podľa odporúčania vášho lekára si dávajte pravidelne vyšetriť prsníky.

Nepoužívajte NEOFOLLIN

ak sa na vás vzťahuje čokoľvek z nasledovného. Ak si nie ste istá ohľadom niektorého z bodov uvedených nižšie, **porozprávajte sa o tom s lekárom** predtým, ako použijete NEOFOLLIN.

- ak ste alergický na estradiol-valerát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte, alebo ste niekedy mali rakovinu prsníka, alebo ak existuje podozrenie, že ju máte
- ak máte, alebo ste niekedy mali rakovinu, ktorá je citlivá na estrogény, ako rakovina sliznice maternice (endometrium), alebo ak existuje podozrenie, že ju máte
- ak máte neobjasnené krvácanie z pošvy
- ak máte nadmerne zhrubnutú sliznicu maternice (hyperplázia endometria), ktorá sa neliečila
- ak máte, alebo ste niekedy mali krvnú zrazeninu v žile (trombóza), napríklad v nohe (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia)
- ak máte poruchu zrážanlivosti krvi (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu)
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách, napríklad srdcový infarkt, cievnu mozgovú príhodu, alebo srdcovú angínu.
- ak máte alebo ste niekedy mali ochorenie pečene a pečeňové testy sa nevrátili na normálne hodnoty
- ak máte zriedkavý krvný problém nazývaný „porfýria“, ktorý sa v rodinách dedí (dedičný)
- tak ste tehotná
- ak máte podozrenie na tuberkulózu rodidiel
- ak máte rakovinu a močopohlavného traktu
- ak máte cystickú mastopatiu (nezhubná tvorba cýst a uzlíkov v prsnej žľaze) - aj v rodinnej alebo osobnej anamnéze
- pri hepatopatii (poškodenie pečene)
- ak máte pošvové krvácanie vyvolané vysokou hladinou estrogénov

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto stavov prvý raz počas používania lieku NEOFOLLIN, ukončite ihneď používanie lieku a okamžite sa poraďte s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať NEOFOLLIN, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak máte alebo ste niekedy mali niektorý z nasledujúcich stavov, povedzte to lekárovi predtým, ako začnete liečbu, pretože v priebehu liečby liekom NEOFOLLIN sa tieto stavy môžu vrátiť alebo zhoršiť.

V takom prípade budú potrebné častejšie kontroly u lekára:

- myóm (nezhubný nádor) vnútri maternice,
- rast sliznice maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast sliznice maternice v minulosti (hyperplázia endometria),
- zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín (pozri “Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“),
- zvýšené riziko vzniku nádorov citlivých na estrogény (napr. ak sa vyskytli u matky, sestry alebo starej matky, ktoré mali rakovinu prsníka),
- vysoký krvný tlak,
- ochorenie pečene, ako je nezhubný nádor pečene,
- diabetes (cukrovka),
- žlčové kamene,
- migréna alebo silné bolesti hlavy,
- ochorenie imunitného systému, ktoré postihuje mnohé orgány tela (systémový lupus erythematosus, SLE),
- epilepsia,
- astma,
- ochorenie postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza),
- veľmi vysoká hladina tukov v krvi (triglyceridy),
- zadržiavanie tekutín kvôli problémom so srdcom a obličkami.

Prestaňte používať NEOFOLLIN a okamžite vyhľadajte lekára

Ak počas používania HSL zistíte čokoľvek z nasledujúceho:

- akýkoľvek zo stavov uvedených v časti „Nepoužívajte NEOFOLLIN“,
- zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltačka). Môže ísť o prejavy ochorenia pečene;
- veľké zvýšenie krvného tlaku (príznaky môžu byť bolesť hlavy, únava a závraty);
- migrenóznu bolesť hlavy, ktorá sa objaví prvý raz;
- ak otehotniete;
- ak spozorujete príznaky krvných zrazenín, ako napr.:

- bolestivý opuch alebo začervenenie nohy
- náhla bolesť v hrudníku
- ťažkosti s dýchaním.

Pre viac informácií pozri časť „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“.

Poznámka: NEOFOLLIN nie je antikoncepčný prípravok. Pokiaľ máte menej ako 50 rokov alebo pokiaľ od vašej poslednej menštruácie uplynulo menej ako 12 mesiacov, je vhodné ako prevenciu prípadného otehotnenia používať niektorú doplňujúcu formu antikoncepcie. Poraďte sa so svojím lekárom.

HSL a rakovina

Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria).

Užívanie HSL so samotným estrogénom zvýši riziko nadmerného zhrubnutia sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakoviny sliznice maternice (rakovina endometria).

Pridanie gestagénu k estrogénu počas najmenej 12 dní počas každého 28 dňového cyklu, zabráni tomuto nadmernému riziku. Preto, ak máte ešte maternicu, lekár vám predpíše zvlášť gestagén. Ak máte odstránenú maternicu (hysterektómia), poraďte sa s lekárom, či môžete bez obáv užívať tento liek bez gestagénu.

U žien, ktoré majú maternicu a neužívajú HSL, priemerne 5 z 1000 bude mať diagnostikovanú rakovinu endometria vo veku 50 až 65 rokov.

U žien vo veku 50 až 65 rokov, ktoré majú maternicu a užívajú HSL so samotnými estrogénmi, počet prípadov rakoviny endometria bude medzi 10 a 60 na 1000 užívateliek HSL (t.j. 5 až 55 prípadov naviac) v závislosti od dávky a dĺžky jej užívania.

Rakovina prsníka

Dôkazy naznačujú, že pri kombinovanej estrogén-gestagénovej liečbe a prípadne aj pri HSL so samotnými estrogénmi sa zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Toto zvýšené riziko závisí od dĺžky užívania HSL. Zvýšené riziko je viditeľné po niekoľkých rokoch. Avšak na normálnu úroveň sa vracia do niekoľkých rokov (najviac 5) po ukončení liečby.

U žien, ktoré majú odstránenú maternicu a užívajú HSL so samotnými estrogénmi počas 5 rokov, je preukázané malé alebo žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka.

Porovnanie

U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré neužívajú HSL, priemerne 9 až 17 z 1000 bude mať diagnostikovanú rakovinu prsníka počas 5-ročného obdobia. U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré užívajú estrogén-gestagénovú HSL počas 5 rokov, bude 13 až 23 prípadov na 1000 užívateliek (t.j. 4 až 6 prípadov navyše).

Pravidelne si vyšetrujte prsníky. Navštívte lekára, ak zistíte zmeny, ako sú:

- priehlbinky v koži
- zmeny na bradavkách
- akékoľvek hrčky, ktoré vidíte alebo cítite

Navyše sa odporúča, aby ste sa pripojili k mamografickým skríningovým programom, ktoré vám ponúknu. Pri mamografickom skríningu je dôležité, aby ste informovali zdravotnú sestru/zdravotníckeho pracovníka, ktorý vám bude robiť mamografické vyšetrenie, že používate HSL, pretože tento liek môže zvýšiť hustotu prsníkov, čo môže ovplyvniť výsledok mamografie. V mieste, kde sa zvýši hustota prsníka, mamografia nemusí zistiť všetky hrčky.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je zriedkavá - oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníkov. Užívanie HSL so samotným estrogénom alebo s kombináciu estrogénu a gestagénu je spojené s mierne zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov.

Riziko rakoviny vaječníkov sa mení s vekom. Napríklad u približne 2 žien z 2000 vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, sa počas 5 rokov diagnostikuje rakovina vaječníkov. U žien, ktoré užívali HSL

5 rokov, sú to približne 3 prípady na 2000 užívateliek (t.j. približne 1 prípad naviac).

Pôsobenie HSL na srdce a krvný obeh

Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)

Riziko vzniku **krvných zrazenín v žilách** je asi 1,3 až 3-krát vyššie u žien užívajúcich HSL ako u žien neužívajúcich HSL, a to najmä v priebehu prvého roka užívania.

Krvné zrazeniny môžu byť závažné a ak sa niektorá dostane do pľúc, môže vyvolať bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, stratu vedomia alebo dokonca smrť.

Pravdepodobnosť krvnej zrazeniny v žilách sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom a v prípade, že sa na vás vzťahuje čokoľvek z nasledujúceho. Informujte svojho lekára, ak sa niektorá z nasledujúcich situácií vzťahuje na vás:

- ak nemôžete chodiť dlhšiu dobu kvôli veľkej operácii, zraneniu alebo chorobe (pozri tiež Ak sa musíte podrobiť chirurgickému výkonu“ v časti 3.”).
- máte veľkú nadváhu (BMI >30 kg/m^2).
- ak máte problém s krvnými zrazeninami, ktoré vyžadujú dlhodobú liečbu liekmi na zabránenie tvorby krvných zrazenín.
- ak niekto z vašich blízkych príbuzných mal niekedy krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne.
- máte systémový lupus erythematosus (SLE).
- máte rakovinu.

Popis prejavov krvnej zrazeniny nájdete v „Prestaňte používať NEOFOLLIN a okamžite vyhľadajte lekára“.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, v priemere počas 5-ročného obdobia, sa môže očakávať u 4 až 7 z 1000, že budú mať krvnú zrazeninu v žile.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívali estrogén-gestagénovú HSL počas 5 rokov, bude počet dodatočných prípadov 9 až 12 z 1000 užívajúcich HSL (t.j. 5 prípadov naviac).

U žien vo veku 50 rokov, ktoré majú odstránenú maternicu a užívali HSL so samotnými estrogénmi počas 5 rokov, bude 5 až 8 prípadov z 1000 užívajúcich HSL (t.j. 1 prípad naviac).

Ochorenie srdca (srdcový infarkt)

Neexistuje žiadny dôkaz, že HSL zabráni srdcovému infarktu.

U žien starších ako 60 rokov užívajúcich estrogén-gestagénovú HSL je mierne väčšia pravdepodobnosť ochorenia srdca ako u tých, ktoré neužívali žiadnu HSL.

U žien, ktoré majú odstránenú maternicu a užívajú liečbu so samotnými estrogénmi, nie je zvýšené riziko vzniku ochorenia srdca.

Mozgová príhoda

Riziko vzniku mozgovej príhody je asi 1,5-krát vyššie u žien užívajúcich HSL ako u žien, ktoré neužívali HSL. Počet dodatočných prípadov mozgovej príhody kvôli užívaniu HSL stúpa vekom.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, sa môže počas 5 rokov očakávať u priemerne 8 z 1000 výskyt mozgovej príhody. U žien vo veku 50 rokov, ktoré 5 rokov užívali HSL, to bude 11 prípadov z 1000 užívajúcich HSL (t.j. 3 prípady naviac).

Iné stavy

HSL nechráni pred stratou pamäte. U žien, ktoré začali užívať HSL po 65. roku veku existujú dôkazy o vyššom riziku straty pamäte. Poraďte sa so svojím lekárom.

Iné lieky a NEOFOLLIN

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, ďalšie lieky,či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane voľnopredajných liekov, rastlinných liekov alebo iných prírodných prípravkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok lieku NEOFOLLIN. To môže viesť k nepravidelnému krvácaniu. Toto platí pre nasledujúce lieky:

- lieky na liečbu **epilepsie** (ako fenobarbital, fenytoín, karbamazepín)
- lieky na liečbu **tuberkulózy** (ako rifampicín a rifabutín)
- lieky na liečbu infekcie **HIV** (ako nevirapín, efavirenz, ritonavir a nelfinavir)
- rastlinné prípravky obsahujúce **ľubovník bodkovaný** *(Hypericum perforatum).*

Liek zvyšuje účinok liečiv metabolizovaných mikrozomálnymi enzýmami. Pri súčasnom podaní hepatotoxických liekov (lieky ovplyvňujúce funkciu pečene) sa zvyšuje riziko poškodenia pečene. Liek znižuje účinnosť dikumarolových antikoagulancií (látky znižujúce zrážanlivosť krvi) a antidiabetík (látky znižujúce hladinu glukózy v krvi). Zvyšuje účinnosť antagonistov kyseliny listovej a petidínu. Nevhodné interakcie môžu vzniknúť v kombinácii s antiepileptikami (liečivá používané na liečbu epilepsie - protikŕčové látky).

Estrogény môžu zvýšiť toxicitu chlórpromazínu (neuroleptikum používané k liečbe ťažkých duševných ochorení môže zosilňovať cholestatický účinok – hromadenie žlče).

Dlhodobé podávanie antibiotík môže znižovať účinnosť estrogénových preparátov zrýchlením ich metabolizmu v dôsledku zosilneného účinku mikrozomálnych enzýmov (enzýmov podieľajúcich sa na metabolizme a zbavovaní škodlivých látok). Likvidáciou črevnej flóry môžu antibiotiká znemožniť enterohepatálny obeh estrogénov (proces brániaci veľkým stratám estrogénu z organizmu).

Laboratórne testy

Ak potrebujete vyšetrenie krvi, moču alebo vyšetrenie štítnej žľazy povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, že dostávate NEOFOLLIN, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

NEOFOLLIN nie je určený na používanie počas tehotenstva a dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

NEOFOLLIN nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako používať NEOFOLLIN

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

NEOFOLLIN môže podávať výlučne lekár alebo zdravotná sestra ako injekciu hlboko do svalu.

Váš lekár vám na liečbu vašich príznakov predpíše čo možno najnižšiu dávku lieku k používaniu na čo možno najkratšiu dobu. Kontaktujte svojho lekára v prípade, že sa vám zdá predpísaná dávka príliš silná alebo naopak slabá.

Odporúčaná dávka je:

- pri nepravidelnosti menštruačného cyklu v prvých rokoch po menarche (prvej menštruácii): 4., 11. a 18. deň cyklu 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) do svalu, 18. deň spolu s progesterónom.

- pri substitučnej terapii pri primárnej amenoree (ak dievča nedostane menštruáciu do 16. roku veku): 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) do svalu, po 14 dňoch pridať progesterón.

- pri substitučnej terapii pri Turnerovom syndróme: 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) do svalu 1., 8. a 15. deň cyklu, kombinovať s progesterónom 15. a 22. deň. Po začatí krvácania 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) do svalu 4., 11. a 18. deň cyklu, pridať progesterón 18. a 25. deň cyklu.

- pri substitučnej terapii pri dlhotrvajúcej sekundárnej amenoree vo fertilnom veku (neprítomnosť menštruačného krvácania v plodnom období) a preukázanom nedostatku endogénnych estrogénov a pozitívnom estrogénovom teste: 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) do svalu 1., 8. a 15. deň cyklu, pridať progesterón 15. a 22. deň. Po dosiahnutí účinku (maternicové krvácanie) sa dávka v ďalších cykloch znižuje. Väčšinou stačí podať na 8. deň cyklu 2 ml NEOFOLLINU a 15. deň znovu spolu s progesterónom. Po navodení menštruačného cyklu stačí 18. deň kombinované podanie 1 - 2 ml NEOFOLLINU spolu s progesterónom. Po 3 - 6 cykloch sa aplikuje na 18. deň len samotný progesterón. Ak nedôjde ku krvácaniu, vykoná sa progesterónový test na overenie endogénnej produkcie estrogénov.

- pri substitučnej terapii pri sekundárnej amenoree a negatívnom estrogénovom teste: 7 - 10 týždňov 2 - 4 ml NEOFOLLINU (10 - 20 mg estradiol-valerátu) do svalu raz týždenne. Posledný týždeň pridať progesterón.

- pre zastavenie dysfunkčného krvácania: 2 ml NEOFOLLINU (10 mg estradiol-valerátu) spolu s progesterónom do svalu.

- pri estrogénovom teste: 2 ml NEOFOLLINU raz týždenne po dobu 3 - 4 týždňov. Pri pozitívnom teste sa maternicové krvácanie objaví do 14 dní po poslednej injekcii.

Estrogény sa pri insuficiencii ovárií (nedostatočnej činnosti vaječníkov) majú používať v najnižšej účinnej dávke a čo najkratší čas.

Ak použijete viac lieku NEOFOLLIN, ako máte

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, preto nie je pravdepodobné, že dostanete zlú dávku.

Nie sú informácie o dôsledkoch akútneho (náhleho) predávkovania estradiolom u ľudí. Liečba prípadného predávkovania má byť symptomatická (liečba príznakov z predávkovania).

Ak zabudnete použiť NEOFOLLIN

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať NEOFOLLIN

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak sa musíte podrobiť chirurgickému výkonu

Ak idete na chirurgický zákrok, povedzte chirurgovi, že používate NEOFOLLIN. Možno bude potrebné ukončiť používanie lieku NEOFOLLIN asi 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko vzniku krvnej zrazeniny (pozri taktiež časť 2 „Krvné zrazeniny v žile“). Poraďte sa s lekárom, kedy môžete znovu začať používať NEOFOLLIN.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Výskyt vedľajších účinkov závisí od veku pacientky a ide najmä o prejavy zosilnených fyziologických účinkov estrogénov:

anorexia (nechutenstvo), nevoľnosť, vracanie, parestézia (zmenená citlivosť), hnačka, bolesť hlavy, sklon k depresiám a predráždenosti, zvýšené riziko trombembólie (vznik krvnej zrazeniny) predovšetkým u fajčiarov, vysoký krvný tlak, poruchy funkcie pečene (žltačka, adenómy), hyperplázia endometria (nadmerný rast sliznice maternice) s krvácaním, zvýšená telesná hmotnosť (súvisí so zvýšeným zadržiavaním vody v tele), zväčšenie prsníkov a mastalgia (bolesť prsníkovej žľazy) u žien, gynekomastia (zväčšenie prsníkovej žľazy) u mužov, chloazma (zmeny zafarbenia kože predovšetkým na tvári alebo na krku, známe ako „tehotenské škvrny“), predčasné uzatváranie epifyzárnych štrbín (predčasné ukončenie rastu), možná teratogenita (vznik vrodených vývojových chýb u plodu), rôzne alergické reakcie.

Nasledujúce ochorenia sú hlásené častejšie u žien užívajúcich HSL v porovnaní so ženami neužívajúcimi HSL:

- rakovina prsníka
- nadmerný rast sliznice maternice alebo rakovina sliznice maternice (hyperplázia alebo rakovina endometria)
- rakovina vaječníkov
- krvné zrazeniny v žilách nôh alebo v pľúcach (žilový trombembolizmus)
- ochorenie srdca
- mozgová príhoda
- pravdepodobná strata pamäte, ak sa HSL začne užívať vo veku viac ako 65 rokov

Viac informácií o vedľajších účinkoch pozri v časti 2.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené pri používaní inej HSL:

- ochorenie žlčníka
- rôzne kožné prejavy:

- zmeny zafarbenia kože predovšetkým na tvári alebo na krku, známe ako „tehotenské škvrny“(chloasma)
- bolestivé začervenané uzlíky na koži (erythema nodosum)
- vyrážky s ostro ohraničeným začervenaním alebo vriedky (erythema multiforme)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. **Ako uchovávať NEOFOLLIN**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

Čo NEOFOLLIN obsahuje

Liečivo je estradiol-valerát 5 mg v 1ml olejového roztoku.

Pomocná látka je slnečnicový olej na injekciu.

Ako vyzerá NEOFOLLIN a obsah balenia

NEOFOLLIN je číry svetložltý alebo žltozelený olejový injekčný roztok naplnený v ampulkách.

- 1 ml neodlamovacie ampulky s nalepeným štítkom, s pilníkom, v plastovej vaničke, s písomnou informáciou pre používateľku, v papierovej škatuľke

alebo

- 1 ml odlamovacie ampulky s nalepeným štítkom, v plastovej vaničke, s písomnou informáciou pre používateľku, v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia je: 5 ampuliek po 1 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky druhy balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

Výrobca

Farmácia Martin a.s., Sklabinská 28, 036 01 Martin, Slovenská republika

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v apríli 2019.
