⑥ Iné	✔ **AGOFOLLIN DEPOT sus inj 5x2 ml/10 mg (amp.skl.odlamovacie)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-28 17:48:38**
Interné číslo záznamu:	**1579**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**injekčná suspenzia**
Registračné číslo produktu:	**56/0452/69-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**24812**
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**

AGOFOLLIN DEPOT

5 mg/ml injekčná suspenzia

2. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Estradiolbenzoát 5 mg, čo zodpovedá 3,62 mg estradiolu v 1 ml mikrokryštalickej vodnej suspenzie

Pomocná látka so známym účinkom: sorbitol

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **Lieková forma**

Injekčná suspenzia

Mikrokryštalická vodná suspenzia, po pretrepaní mliečnej farby, ktorá nesmie obsahovať zhluky kryštálov a mechanické nečistoty.

4. **Klinické údaje**

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná hormonálna terapia pri nedostatku ovariálnych estrogénov dokázanom negatívnym progesterónovým testom.

Substitučná terapia pri predčasnom zlyhaní ovariálnej funkcie (predčasná menopauza) pred 40. rokom, napr. po ovariektómii alebo rádiokastrácii z dôvodu nenádorových ochorení.

Substitučná terapia pri primárnej amenoree (celkové a lokálne poruchy vývoja, eunuchoidný rast, genitálny infantilizmus).

Zastavenie dysfunkčného maternicového krvácania.

Karcinóm prostaty.

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 AGOFOLLINU DEPOT (10 mg estradiolbenzoátu) i. m., 18. deň spolu s progesterónom.

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

Substitučná terapia dlhotrvajúcej sekundárnej amenorey vo fertilnom veku, pri preukázanom nedostatku endogénnych estrogénov a pozitívnom estrogénovom teste: 2 ml AGOFOLLINU DEPOT (10 mg estradiolbenzoátu) 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 8. deň cyklu 2 ml AGOFOLLINU DEPOT a 15. deň znovu spolu s progesterónom. Po navodení menštruačného cyklu stačí 18. deň kombinované podanie 1 – 2 ml AGOFOLLINU DEPOT spolu s progesterónom. Po 3 - 6 cykloch sa aplikuje 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 AGOFOLLINU DEPOT (10 - 20 mg estradiolbenzoátu) i. m. raz týždenne. Posledný týždeň pridať progesterón.

Pri sekundárnej amenoree vo fertilnom veku ženy sa podávajú estrogény len pri dokázanom nedostatku endogénnych estrogénov. Pri terapii postmenopauzálnych výpadových prejavov je aplikácia estrogénov bez súčasného podávania androgénov alebo gestagénov neúčinná.

Najprv sa aplikuje 7. deň cyklu 10 mg, druhá dávka - opäť 10 mg - 17. deň s AGOLUTINOM DEPOT. Po dosiahnutí účinku (pseudomenštruácia) stačí väčšinou aplikovať uvedenú kombináciu len 17. deň cyklu. Odporúča sa miesta vpichu striedať.

Pri liečbe výpadových postmenopauzálnych javov, pokiaľ žena nevhodne reaguje na

androgénnu zložku FOLIVIRINU je možné kombinovať 5 – 10 mg AGOFOLLINU DEPOT s 50 – 100 mg AGOLUTINU DEPOT.

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

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

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych príznakov sa má použiť najnižšia účinná dávka na najkratšiu dobu (pozri aj časť 4.4).

Spôsob podávania

Intramuskulárne použitie. Aplikuje sa hlboko do svalu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka (aj v rodinnej anamnéze)
- Potvrdené alebo suspektné estrogén-dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria)
- Nediagnostikované genitálne krvácanie
- Neliečená hyperplázia endometria
- Predchádzajúca alebo súčasná žilová tromboembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4)
- Aktívne alebo nedávne prekonané arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akútne alebo prekonané ochorenie pečene, ak pečeňové testy stále nedosiahli normálne hodnoty
- Porfýria
- Gravidita
- Laktácia
- Hepatitída
- TBC rodidiel (i suspektná)
- Podávanie mladým pacientom s neukončenou osifikáciou
- Endometrióza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky estrogénové lieky môžu najmä na začiatku liečby spôsobiť ľahké nežiaduce účinky ako napätie a hypertrofiu prsníkov, mastalgiu, slabé vaginálne krvácanie, retenciu sodíka a tekutín, zvyšovanie telesnej hmotnosti, parestéziu, nauzeu a rôzne alergické reakcie. Tieto účinky závisia od dávky a často spontánne vymiznú pri dlhodobej terapii.

Diabetes mellitus, hyperkalciémia môžu byť exacerbované estrogénmi.

Osoby vyššieho veku. Táto liečba môže byť spojená so zvýšeným rizikom karcinómu. Po prerušení estrogénovej liečby sa odbúravanie kostí zvyšuje, čo môže viesť ku zvýšenému riziku fraktúr. Pri liečbe menopauzálnych problémov hormonálnou substitučnou terapiou (HST) je nutné zvážiť riziko a benefit liečby. Je potrebné používať minimálnu dávku a to čo najkratší čas.

Opatrne treba postupovať u astmatikov, epileptikov a kardiakov. Pri disfunkcii obličiek je riziko zvýšenia retencie tekutín.

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL (hormonálna substitučná liečba) sa má začať len pri príznakoch, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch majú byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziká a prínosy 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 prínosov a rizík priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo obnovením HSL má byť vykonaná úplná osobná a rodinná anamnéza pacienta. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) sa majú riadiť touto anamnézou, kontraindikáciami a upozorneniami pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie sa prispôsobuje jednotlivému pacientovi. 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 majú byť modifikované podľa klinických potrieb jednotlivého pacienta.

Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Ak je prítomný akýkoľvek z nasledujúcich stavov, ak sa objavil v minulosti a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva, alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacienta je potrebné pozorne sledovať. Treba zohľadniť, že tieto stavy sa môžu opakovať alebo

zhoršiť počas liečby liekom AGOFOLLIN DEPOT, najmä:

– Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza

– Rizikové faktory tromboembolických ochorení (pozri nižšie)

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

– Hypertenzia

– Ochorenie pečene (napr. adenóm pečene)

– Diabetes mellitus 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 má byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

– Žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií

– Významné zvýšenie krvného tlaku

– Nový výskyt migrenóznych bolestí hlavy

– Gravidita

Hyperplázia a rakovina endometria

U žien s intaktnou maternicou je zvýšené riziko hyperplázie a rakoviny endometria, ak sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. V závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénov bolo hlásené 2- až 12-násobne zvýšené riziko rakoviny endometria 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 progestagénu cyklicky najmenej 12 dní za mesiac/28 dňový cyklus alebo kontinuálna liečba kombináciou estrogén - progestagén u nehysterektomizovaných žien predchádza navýšeniu rizika spojenému 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 prerušení liečby, má byť zistená príčina pričom vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie malignity endometria.

Estrogénová stimulácia bez progestagénu môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii vo zvyškových ohniskách endometriózy. Z tohto dôvodu pridávanie progestagénov 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-progestagén a možno tiež samotnú estrogénovú HSL, čo závisí od dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba

- Randomizované placebom kontrolované skúšanie (Women’s Health Initiative study (WHI)) a epidemiologické štúdie zhodne zistili zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL s kombináciou estrogén-progestagén, ktoré je evidentné po približne 3 rokoch užívania (pozri časť 4.8).

Samotná estrogénová liečba

- WHI skúšanie nezistilo 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-progestagén (pozri časť 4.8).

Nadmerné riziko sa stáva evidentné v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale návrat k východiskovým hodnotám je do pár (najviac 5) rokov od ukončenia liečby.

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

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu menším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilový tromboembolizmus

- HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej tromboembólie (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).

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

- Všeobecne známe rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhodobú 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 majú zvážiť 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 pacienta.

- 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 navrhnúť skríning, 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 antitrombinu, proteinu S alebo proteinu 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 prerušiť užívanie lieku. Pacientom má byť

odporučené, aby ihneď kontaktovali svojho lekára v prípade, že spozorujú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť).

- Fajčenie zvyšuje riziko tromboembolických komplikácií u žien, ktoré podstupujú estrogénovú terapiu. Neznižuje však účinnosť terapie estradiolom.

Koronárna artériová choroba (coronary artery disease, CAD)

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

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba

Relatívne riziko CAD počas užívania kombinovanej estrogén-progestagénovej HSL je mierne zvýšené. Nakoľko základné absolútne riziko CAD silne závisí od veku, počet prípadov CAD navyše v dôsledku užívania estrogén-progestagénovej 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-progestagénová 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 cievnej 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 pacientov so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou.

Ženy s už skôr 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 (thyroid binding globulin, TBG), čo spôsobuje celkové zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako jód viazaný na bielkovinu (protein-bound iodine, 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 (corticoid binding globulin, CBG), pohlavný hormón viažuci globulín (sex-hormone-binding globulin, SHBG) čo vedie k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov, príp. 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 liečbu alebo HSL so samotnými estrogénmi po 65. roku života.

Tento liek obsahuje 2,50 mg/ml sorbitolu. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne nebezpečné interakcie. Estrogény môžu zvýšiť toxicitu chlórpromazínu (zosilnenie cholestatického účinku).

Iné signifikantné interakcie. O interakciách samotného estradiolu je málo údajov. Dá sa predpokladať interakcia so všetkými liekmi, ktoré majú rovnaké metabolické cesty.

Metabolizmus estrogénov môže byť zvýšený súbežným podávaním látok, 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 nelfinavír, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, ak sú podávané súbežne so steroidnými hormónami. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov.

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

Pri súbežnom podávaní hepatotoxických liečiv sa zvyšuje riziko poškodenia pečene. Estradiol znižuje účinnosť dikumarolových antikoagulancií a antidiabetík, zvyšuje

účinnosť antagonistov kyseliny listovej a petidínu. Interakcie môžu nastať pri kombinácii s antiepileptikami. Interakcie s kortikoidmi, bromocripínom, cyklosporínmi, dantrolenom.

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.

Interferencia s laboratórnymi testmi. Estradiol môže ovplyvniť funkčné testy štítnej žľazy, plazmatické hladiny kortizolu a stanovenie 17-ketosteroidov v moči.

AGOFOLLIN DEPOT 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 ketosteroidov v moči.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

AGOFOLLIN DEPOT nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom AGOFOLLIN DEPOT, liečba musí byť okamžite prerušená.

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

Aj keď teratogénny účinok estradiolu u človeka nie je priamo preukázaný, iné estrogény, predovšetkým dietylstilbestrol, majú teratogénny účinok. U niektorých zvieracích druhov má aj estradiol teratogénne účinky. Z týchto príčin by sa estradiol nemal podávať v gravidite.

Dojčenie

AGOFOLLIN DEPOT nie je indikovaný počas dojčenia.

Estradiol sa vylučuje do materského mlieka, ale jeho množstvo je veľmi malé, pravdepodobne menej než 0,02 % dávky, ktorú dostane matka. Z toho vyplýva, že dojčiacim matkám možno estradiol podávať len výnimočne.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky potenciálne ohrozujúce život. Podávanie estradiolu bez súbežného 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 tohto rizika závisí od dávky a trvania liečby. Je menšie pri kombinovanej terapii estrogén - progesterón. Epidemiologické štúdie ukázali zvýšené riziko nádorov prsníka u žien, ktoré užívali hormonálnu substitučnú terapiu. Zvýšené riziko sa dostavuje po niekoľkých rokoch podávania, zvyšuje sa s dĺžkou podávania a po ukončení podávania sa v priebehu niekoľkých rokov vracia k základným hodnotám. Dlhodobá liečba (minimálne 5 – 10 rokov) estrogénovými prípravkami u hysteroktovaných žien bolo v niektorých epidemiologických štúdiách spojené s vyšším rizikom ovariálneho karcinómu.

Estrogénová terapia zvyšuje riziko venóznych tromboembolických komplikácií. Riziko vzniku arteriálnych trombóz nie je jednoznačne preukázané. Poruchy pečeňových funkcií (žltačka, adenómy). Potenciálna teratogenita.

Ťažké alebo ireverzibilné nežiaduce účinky. Počas terapie estradiolom sa môže vyskytnúť závažné abnormálne maternicové krvácanie. Je nutná endometriálna biopsia na vylúčenie prítomnosti karcinómu. Pri aplikácii mužom (terapia karcinómu prostaty) je treba počítať s feminizáciou (gynekomastia, inhibícia spermatogenézy, strata libida, impotencia).

Symptomatické nežiaduce účinky. Všetky estrogénové preparáty môžu najmä na začiatku liečby spôsobiť rôzne nežiaduce účinky ako napätie a hypertrofiu prsníkov, mastalgiu, slabé vaginálne krvácanie, retenciu sodíka a tekutín, zvyšovanie telesnej hmotnosti, bolesti hlavy, parestéziu, anorexiu, nauzeu, vracanie, hnačku, sklon k depresii a podráždenosti, rôzne alergické reakcie. Po prerušení podávania estrogénov často nastáva maternicové krvácanie.

U detí je možnosť predčasného uzatvorenia epifyzárnych štrbín.

Riziko rakoviny prsníka

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

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

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

- Výsledky najväčšieho randomizovaného placebom kontrolovaného skúšania (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 nikdy neužívali HSL*[2]	Pomer rizika a 95 % CI[#]	Ďalšie prípady za 5 rokov na 1 000 žien, ktoré užívali HSL (95 % CI)
HSL so samotnými estrogénmi			
50 - 65	9 - 12	1,2	1-2 (0 - 3)
Kombinácia estrogén-progestagén			
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 sa východisková incidencia rakoviny prsníka mení podľa jednotlivých krajín EÚ, počet ďalších prípadov rakoviny prsníka sa bude meniť proporcionálne.

Americké štúdie 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 % CI	Ďalšie prípady za 5 rokov na 1 000 žien, ktoré užívali HSL (95 % CI)