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	✔ **FOLIVIRIN sus inj 5x2 ml (amp.skl.)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-30 19:46:57**
Interné číslo záznamu:	**1635**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**injekčná suspenzia**
Registračné číslo produktu:	**56/0487/69-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**00464**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03E - Androgény a ženské pohlavné hormóny v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03EA - Androgény a estrogény**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**12/1969**
Cena orientačne [€]:	

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. Názov lieku

FOLIVIRIN

injekčná suspenzia

2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Estradioli benzoas 2,5 mg, testosteroni isobutyras 25 mg v 1 ml mikrokryštalickej vodnej suspenzie.

3. Lieková forma

Injekčná suspenzia. Mikrokryštalická injekčná suspenzia po pretrepaní mliečnej farby.

4. Klinické údaje

4.1. Terapeutické indikácie

Postmenopauzálny syndróm, predovšetkým zmeny sexuálnych funkcií, ak je samotná estrogénová alebo kombinovaná estrogénová a gestagénová substitučná terapia nedostatočne účinná (napr. po chirurgicky indukovanej menopauze).

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

4.3. Kontraindikácie

Gravidita, laktácia. Nádory pečene. Karcinómy a prekancerózy urogenitálneho traktu a mliečnej žľazy, najmä cystická mastopatia (v osobnej aj v rodinnej anamnéze). Suspektná TBC rodidiel. Endometriálna hyperplázia. Nediagnostikované vaginálne krvácanie, maternicové krvácanie vyvolané vysokou hladinou estrogénov. Aktívna tromboembolická choroba. Nefróza a nefrotická fáza nefritídy, epilepsia, migréna, astma, kardiálne a renálne choroby, rakovina prostaty. Podávanie mladým pacientom s neukončenou osifikáciou. Hyperprolaktémia.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych, pečeňových a obličkových ochoreniach, tromboflebitíde, hemoglobinopatiách, porfýrii, ako aj u všetkých ochorení, ktoré sa môžu zhoršovať v dôsledku retencie sodíka a vody (napr. epilepsia, migréna, diabetes mellitus, astma). Nemal by sa podávať ani pacientom s hyperkalciémiou resp. s hyperkalciúriou alebo v situáciách, kedy je zvýšené riziko vzniku týchto porúch. Substitučná terapia estermi testosterónu a estradiolu môže spôsobiť retenciu sodíka, predovšetkým u citlivých pacientov a pacientov, ktorým sa podávajú vysoké dávky. Manifestné zlyhanie srdca preto môže predstavovať kontraindikáciu liečby Folivirinom.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U žien s intaktnou maternicou je potrebné liečbu Folivirinom kombinovať s progesterónom v záujme ochrany endometria pred nadmernou stimuláciou. V prípade dlhodobej liečby je potrebné pravidelné prehodnotenie potreby liečby a preventívne vyšetrenie prsníkov a pohlavných orgánov aspoň raz ročne, pretože existujú určité riziká karcinómu endometria a prsníka.

Estrogénové preparáty môžu predovšetkým na začiatku liečby spôsobiť ľahké nežiaduce účinky ako napätie a zväčšenie pŕs, mastalgiu, slabé vaginálne krvácanie, retenciu sodíka a tekutín, zvyšovanie hmotnosti tela, bolesti hlavy, parestézie a nauzeu. Tieto účinky závisia od dávky a často spontánne vymiznú pri dlhodobej terapii.

Folivirin nie je určený na aplikáciu deťom.

4.5. Liekové a iné interakcie

Potenciálne nebezpečné interakcie. Fajčenie zvyšuje riziko tromboembolických komplikácií u žien, ktoré dostávajú estrogénovú terapiu. Neznižuje však účinnosť terapie estradiolom. Estrogény môžu zvýšiť toxicitu chlórpromazínu (zosilnenie cholestatického účinku). Nežiaduce interakcie môžu vzniknúť pri kombinácii s antiepileptikami. Anabolické a androgénne steroidy zvyšujú účinok antikoagulačných látok až ku hranici

krvácania.

Iné signifikantné interakcie. Možné sú interakcie so všetkými liekmi, ktoré majú rovnaké metabolické cesty v hepatálnej biotransformácii a biliárnej exkrécii. Lieky ako rifampicín, barbituráty a fenytoín, ktoré indukujú syntézu biotransformačných enzýmov, zvyšujú rýchlosť metabolizmu estrogénov a androgénov. Naopak estrogény môžu zvýšiť aktivitu fenytoínu a iných liečiv degradovaných mikrozomálnymi enzýmami inhibíciou ich metabolizmu. Dlhodobé podávanie antibiotík môže znižovať

účinnosť estrogénových a androgénových preparátov akcelerovaním ich metabolizmu v dôsledku indukcie mikrozomálnych enzýmov. Likvidáciou črevnej flóry môžu antibiotiká znemožniť enterohepatálnu cirkuláciu estrogénov. Môže byť alterovaný terapeutický účinok antidiabetík, antikonvulzív a antihypertenzív.

Interferencia s laboratórnymi testmi. Estradiol a testosterón môžu ovplyvniť funkčné testy štítnej žľazy, glukózový tolerančný test, plazmatické hladiny kortizolu a stanovenie 17-hydroxy- a ketosteroidov v moči.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Folivirin sa nesmie používať v gravidite a počas laktácie.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ovplyvnenie pozornosti nie je pravdepodobné.

4.8. Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky potenciálne ohrozujúce život.

Hepatotoxicita. Hepatotoxicita je spoločnou vlastnosťou 17α-alkylovaných derivátov testosterónu.

Pri parenterálne podávaných esteroch testosterónu nie je popísaná.

Hepatálny karcinóm. Známe sú prípady výskytu pečeňových nádorov u pacientov, ktorí dostávali 17α- alkylované deriváty testosterónu vo vysokých dávkach dlhší čas (1 - 7 rokov), často v súvislosti s liečbou Fanconiho anémie. Asociácia malígnych nádorov a substitučná terapia estermi testosterónu je extrémne zriedkavo sa vyskytujúca. Nepotvrdené je aj zvýšené riziko vzniku hepatálneho karcinómu počas používania estrogénov. Experimentálne je preukázaná korelácia medzi aplikáciou steroidov a vznikom benígnych a malígnych nádorov pečene. Tiež niektoré klinické štúdie dokumentovali možnú asociáciu medzi orálnou estrogénovou terapiou a zvýšeným rizikom vzniku pečeňových nádorov. Iné štúdie však túto závislosť nepotvrdili.

Endometriálna hyperplázia a karcinóm. 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 doby trvania liečby. Menšie riziko je pri kombinovanej terapii estrogén - progesterón.

Karcinóm prsníka. Hormonálna substitučná terapia zvyšuje riziko karcinómu prsníka počas niekoľkých rokoch používania. Riziko sa zvyšuje s dĺžkou terapie, ale vracia sa

k pôvodným hodnotám počas niekoľkých rokoch po skončení liečby. Riziko karcinómu prsníka pri kombinovanej terapii estrogénu a testosterónu nie je známe.

Ťažké alebo iné ireverzibilné nežiaduce účinky.

Virilizácia. Všetky androgény, vrátane anabolických steroidov, môžu spôsobiť virilizáciu u žien a chlapcov pred pubertou, ako i virilizáciu plodu. Ak sa preruší podávanie androgénov hneď po objavení virilizačných symptómov, dochádza k ich pomalému ústupu. Pokračovanie v podávaní androgénov môže viesť k ireverzibilným zmenám. Čím je pacient mladší, tým výraznejšie sú účinky androgénov. Výrazná virilizácia však môže vzniknúť aj u dospelých žien. Včasnými symptómami virilizácie u žien sú akné, zarastanie tváre (fúzy, chlpy), zhrubnutie hlasu a nepravidelnosti menštruačného cyklu spôsobené supresiou sekrécie gonadotropínov. Pri dlhodobom podávaní dochádza k zvýrazneniu mužskej postavy, hirsutizmu a zhrubnutiu hlasu, objavuje sa plešina, atrofujú prsia a endometrium, hypertrofuje klitoris. Koža je mastná s akné. Libido sa zvyšuje a laktácia je potlačená.

Kardiovaskulárne ochorenia. Hormonálna substitučná terapia zvyšuje riziko venóznych tromboembolitických komplikácií, ale riziko vzniku arteriálnych trombóz, vrátane ischemickej choroby srdca, nie je jednoznačne preukázané. Väčšie dávky, ktoré sa používali pri liečbe karcinómu prostaty u mužov alebo u žien k potlačeniu laktácie, spôsobovali hypertenziu a rôzne tromboembolitické komplikácie (infarkt myokardu, pľúcnu embóliu, iktus). Tromboembolitické komplikácie sa všeobecne nepovažujú za nežiaduce účinky androgénovej terapie, aj keď existujú experimentálne dôkazy, že testosterón stimuluje ich tvorbu.

Počas terapie estradiolom sa môže vyskytnúť stimulácia endometria a závažné abnormálne maternicové krvácanie. Môže byť potrebná endometriálna biopsia na vylúčenie prítomnosti karcinómu.

Symptomatické nežiaduce účinky.

V dôsledku aplikácie testosterónu, minimálne na začiatku liečby, dochádza k retencii sodíka a následne vody a k zvyšovaniu telesnej hmotnosti. Substitučná teststosterónová terapia však obyčajne nevedie k takej retencii sodíka, ktorá by sa klinicky prejavila evidentnými edémami. Ide o komplikáciu, ktorá sa častejšie vyskytuje pri liečbe karcinómu mliečnej žľazy, kedy sa používajú veľké dávky testosterónu. Zriedka môžu byť postihnutí týmito komplikáciami senzitívni pacienti (napr. pri zlyhaní srdca alebo obličiek, cirhóze, hypoproteinémii) alebo chlapci v puberte i pri substitučnej terapii. Edémy miznú po znížení dávky testosterónu a sú citlivé na natriuretiká.

Všetky estrogénové preparáty môžu spôsobiť najmä na začiatku liečby ľahké nežiaduce účinky ako sú napr. napätie a hypertrofia pŕs, mastalgia, slabé vaginálne krvácanie, retencia sodíka a tekutín, zvyšovanie telesnej hmotnosti, bolesti hlavy, parestézia, nauzea. Tieto účinky závisia od dávky a často spontánne vymiznú pri dlhodobej terapii. Len zriedka sú dôvodom na prerušenie terapie. Intramuskulárne podanie môže v niektorých prípadoch tieto symptómy odstrániť. Vysoké dávky najmä po perorálnom podaní naviac môžu pôsobiť depresiu, anorexiu, nauzeu, vracanie, hnačku, edémy a kožné zmeny (chloazmu, urtikáriu, rôzne erupcie, erythema multiformae a nodosum, ojedinelo Stevens-Johnsonov syndróm).

Iné účinky.

V priebehu dlhodobej liečby estermi testosterónu sa nezistili zmeny v hladine cholesterolu alebo triglyceridov v sére. V priebehu liečby metyltestosterónom však došlo k zvýšeniu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu

a zníženiu pomeru HDL / LDL. Mechanizmus tohto androgénového efektu nie je známy, preto ho nie je možné jednoznačne extrapolovať i na estery testosterónu. Hypercholesterolémia však môže byť relatívnou kontraindikáciou androgénovej terapie. Pred začiatkom liečby je nutné stanoviť hladinu lipidov a prípadné nežiaduce odchýlky normalizovať. Androgény môžu vyvolať hyperkalciémiu, zníženie glukózovej tolerancie a zvýšený rast kostí a hmotnosti skeletu.

Estradiol významným spôsobom ovplyvňuje metabolizmus pečene (syntézu proteínov, vrátane väzobných proteínov a koagulačných faktorov, metabolizmus sacharidov, lipidov a tvorbu žlče). Tolerancia glukózy môže byť mierne redukovaná, hoci vznik manifestného diabetes nie je pravdepodobný. Môžu sa vyskytnúť hyperkalciémia a rôzne alergické reakcie.

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 známe prípady predávkovania testosterónom a estradiolom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormón - androgén a estrogén.

ATC kód: G03EA02

Molekulárny a celulárny mechanizmus účinku.

Testosterón sa metabolizuje na ďalšie dva hormonálne aktívne steroidy. Výsledný efekt testosterónu je preto súhrn účinkov testosterónu samotného, 5α-dihydrotestosterónu a estrogénových metabolitov. Testosterón a dihydrotestosterón pôsobia prostredníctvom jedného androgénového receptora lokalizovaného v jadrách androgén-senzitívnych buniek.

Estradiol pôsobí prostredníctvom estrogénových receptorov lokalizovaných v cieľových bunkách. Po naviazaní androgénov alebo estrogénov na príslušný receptor, pôsobí tento komplex ako transkripčný faktor, ktorý moduluje expresiu cieľových génov.

Farmakodynamické vlastnosti.

Testosterón je prirodzený androgénový hormón čiastočne zodpovedný za vývoj mužského fenotypu. Má rôzne účinky v rôznych štádiách ontogenetického vývoja. Spoločný receptor sprostredkuje tak androgénové ako aj anabolické účinky testosterónu. Modifikáciou molekuly testosterónu nie je možné tieto účinky oddeliť.

Estrogény sú steroidné hormóny, ktorých hlavnou úlohou je regulácia funkcie ženských pohlavných orgánov a regulácia reprodukcie. Estradiol reguluje rast a činnosť ženských pohlavných orgánov, sekundárnych pohlavných znakov a prsných žliaz, ako aj niektoré funkcie maternice a akcesórnych orgánov, najmä proliferáciu endometria, vývoj deciduy a cyklické zmeny epitelu cervixu a vagíny. Významne ovplyvňuje metabolizmus lipidov, znižuje hladiny lipoproteínov s nízkou hustotou a naopak zvyšuje hladiny lipoproteínov s vysokou hustotou a triglyceridov. U žien pred menopauzou vylučujú ovária v priemere 150 µg. 24 h^{-1} testosterónu. Predpokladá sa synergický efekt androgénov a estrogénov na metabolizmus kostí a na sexuálne funkcie. Anabolický účinok parenterálneho testosterónu spojený so zvýšením hustoty kostí u mladých, premenopauzálnych a perimenopauzálnych žien potvrdilo viacero klinických štúdií. U starších žien existuje korelácia medzi poklesom hladiny testosterónu a osteoporózou. Dôležitosť testosterónu pre metabolizmus kostí potvrdzuje i prítomnosť funkčných androgénových receptorov na ľudských osteoblastoch.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po jednorazovom podaní

Testosterón. Intenzívny presystémový metabolizmus vyjadruje plazmatická clearance 0,8 l . min^{-1}. Plazmatický polčas testosterónu je od 10 do 100 minút.

Estradiol. Metabolická clearance definovaná ako objem krvi, z ktorej bol estradiol ireverzibilne odstránený, je 600 až 800 litrov za 24 hodín . m^2 u žien pred menopauzou a okolo 600 litrov za 24 hodín . m^2 u žien po menopauze.

Resorpcia.

Testosterón. Po i.m. podaní v olejovom vehikule sa testosterón rýchlo absorbuje, metabolizuje a vylučuje, takže jeho androgénový účinok je minimálny. Na substitučnú terapiu bolo potrebné modifikovať molekulu testosterónu, pretože i extrémne veľké dávky testosterónu v mikronizovanej forme majú len obmedzené účinky. Účinok testosterónu predlžuje alkyláciu v polohe 17α- a modifikáciu kruhovej štruktúry alebo esterifikáciu s rôznymi karboxylovými kyselinami prostredníctvom 17ß-hydroxylovej skupiny. Esterifikácia predlžuje účinok proporcionálne dĺžke alifatického reťazca esteru. Spomalenie resorpcie z miesta vpichu sa dá dosiahnuť tiež aplikáciou vo forme mikrokryštalickej vodnej suspenzie. Testosterón izobutyrát sa hydrolyzuje najskôr a následne ako voľný steroid pôsobí na bunku. Po hydrolýze esteru sa cirkulujúci testosterón viaže na receptory v cieľových tkanivách a pôsobí rovnakým spôsobom ako prirodzený hormón. V pečeni sa testosterón uvoľnený z esterov tiež metabolizuje tým istým spôsobom ako prirodzený hormón.

Estradiol. Estradiol sa veľmi dobre resorbuje kožou, sliznicami a po intramuskulárnej aplikácii. Alkyl- a aryl- estery estradiolu majú nižšiu polaritu, preto sa po i.m. podaní v suspenzii rýchlosť ich resorpcie znižuje v závislosti od veľkosti bočného reťazca.

Distribúcia.

Testosterón. Po absorpcii testosterón cirkuluje v krvi viazaný na globulín viažuci pohlavné hormóny a na albumín. Hoci albumín má tisícnásobne nižšiu afinitu pre testosterón ako globulín viažuci pohlavné hormóny, má tisícnásobne väčšiu kapacitu. U žien je 30% testosterónu viazaných na albumín a 60% na globulín viažuci pohlavné hormóny. Približne 2% cirkulujú vo voľnej forme a predstavujú účinnú frakciu testosterónu. Testosterón viazaný na albumín ľahko disociuje a prechádza kapilárnou membránou, takže reálne je k dispozícii pre vstup do buniek asi 50% celkového testosterónu. I v dávkach 100 x vyšších ako je fyziologická koncentrácia je väčšina nekonjugovaného testosterónu a dihydrotestosterónu v krvi špecificky viazaná na globulín viažuci pohlavné hormóny a nešpecificky na albumín.

Estradiol. 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. Okolo 60% sa viaže na albumín, 38% na globulín viažuci pohlavné hormóny a 2 - 3% zostávajú voľné a predstavujú biologicky účinnú frakciu hormónu. Väzba steroidov na plazmatické proteíny môže byť významná z hľadiska ich distribúcie, ochrany pred degradáciou, ako aj spomalenie metabolickej clearance. Zmeny koncentrácie albumínu a globulínu viažuceho pohlavné hormóny prebiehajú v priebehu rôznych fyziologických a patologických stavov. Menia tak účinnú koncentráciu androgénov a estrogénov a ich clearance. Oba pohlavné hormóny prechádzajú placentou.

Biotransformácia.

Testosterón. V tkanivách citlivých na androgény sa testosterón ireverzibilne konvertuje 5a- reduktázou na 5a- dihydrotestosterón. Testosterón a androstendión sa metabolizujú v periférnych tkanivách na estrogény estradiol a estrón. Testosterón vylučovaný rôznymi orgánmi, vytvorený z prekurzorov v periferných tkanivách alebo exogénne podaný sa intenzívne metabolizuje v pečeni na slabo androgénne deriváty a inaktívny etiocholanolón. Inaktivácia zahŕňa oxidáciu 17 b - hydroxylovej skupiny a redukciu A kruhu za vzniku androstendiónu. Androstendión má len slabú androgénnu aktivitu. Ďalšia redukcia na 3 – ketopolohe vedie k vzniku progesterónu. Redukcia androstendiónu v polohe 5 b -vedie k vzniku etiocholanolónu. Z podanej dávky značeného testosterónu sa 90% vylúči močom a 6% stolicou v nezmenenej forme prostredníctvom biliárneho systému. Metabolity androsterón a etiocholanolón sa vylučujú močom väčšinou ako glukuronidy a sulfáty.

Estradiol. 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 ale fyziologicky aktívny vzhľadom na slabú väzbu na estrogénové receptory. Hlavnou metabolickou cestou je hydroxylácia aromatického A kruhu v polohe C-2. Hydroxylácia sa môže uskutočniť i v polohe C-16 na D kruhu a vzniká 16-a-hydroxyestrón, ktorý sa ďalej redukuje na estriol. Estriol má len 1/10 aktivity estradiolu. Hydroxylačné reakcie 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 zrejme zásobnú funkciu a predstavuje ľahko dostupný zdroj voľného estradiolu. Oxidácia estradiolu na estrón je ale rýchlejšia a prednostnejšia ako opačná reakcia.

Všetky tri estrogény (estradiol, 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 vylúči močom v priebehu 96 - 120 hodín. 20% sa vylúči stolicou. Okolo 40% estradiolových metabolitov sa vylučuje do žlče a z toho sa 80% reabsorbuje do enterohepatálnej cirkulácie. Len malá časť (okolo 7%) podanej dávky estradiolu sa vylučuje stolicou. Estrogény sa metabolizujú i v čreve črevnou flórou, čo umožňuje ich enterohepatálnu cirkuláciu. Alterácia normálnej črevnej flóry môže preto ovplyvniť estrogénový metabolizmus.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

Suprafyziologické hladiny androgénov a estrogénov inhibujú sekréciu gonadotropínov a nimi regulované funkcie.

Reprodukčná toxicita.

Podľa testovania na zvieratách má estradiol teratogénny účinok na urogenitálny trakt, kostru, srdce a mliečne žľazy. U niektorých druhov experimentálnych zvierat kontakt s estradiolom in utero znižuje u potomstva fertilitu, u samcov spôsobuje feminizáciu.

Mutagenita.

Testosterón a jeho estery nemajú mutagénnu aktivitu. Niektoré testy zistili mutagenitu estradiolu.

Onkogénny potenciál.

Testosterón a jeho estery nemajú preukázaný onkogénny potenciál.

Estradiol je na zozname známych karcinogénov. Je klasifikovaný 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. 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 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 etiologii karcinómu mliečnej žľazy je zatiaľ nejasná.

6. Farmaceutické informácie

6.1. Zoznam pomocných látok

Carmellosum natricum, sorbitolum, polysorbatum 80, phenolum, aqua ad iniectabilia.

6.2. Inkompatibility

Oxidujúce látky, alkálie a svetlo spôsobujú rozklad.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pri teplote 10 – 25 °C, chrániť pred svetlom a mrazom. Ampulky uchovávať v stojacej polohe.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

2 ml ampulky s nalepeným štítkom, plastová vanička, písomná informácia pre používateľa, papierová skladačka.

Veľkosť balenia: 5 ampuliek po 2 ml

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcie sa podávajú intramuskulárne.

7. Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

8. Registračné číslo

56/0487/69-S

9. Dátum PRVEJ registrácie / predĺženia registrácie

30.12.1969/25.07.2008

10. Dátum revízie textu

02/2017

Písomná informácia pre používateľa

F O L I V I R I N

injekčná suspenzia

Lieková forma

Injekčná suspenzia, mikrokryštalická vodná suspenzia po pretrepaní mliečnej farby.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Zloženie lieku

Liečivá: estradioli benzoas (estradiolbenzoát) 2,5 mg, testosteroni isobutyras (testosterónizobutyrát) 25 mg v 1 ml mikrokryštalickej vodnej suspenzie.

Pomocné látky: carmellosum natricum (sodná soľ karmelózy), sorbitolum (sorbitol), polysorbatum 80 (polysorbát 80), phenolum (fenol), aqua ad iniectabilia (voda na injekciu).

Farmakoterapeutická skupina

Hormón

Charakteristika

Kombinácia syntetických esterov prirodzeného estrogénu a androgénu v depotnej forme.

Testosterón. Testosterón sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu, kožou aj orálnou mukózou. Orálne podanie je však v podstate neúčinné, pretože po absorpcii sa testosterón transportuje do pečene, kde sa úplne metabolizuje a inaktivuje skôr, ako dosiahne systémovú cirkuláciu. Tiež po i.m. podaní v olejovom vehikule sa testosterón rýchlo absorbuje, metabolizuje a vylučuje, takže jeho androgénový účinok je minimálny. Spomalenie absorpcie z miesta vpichu sa dá dosiahnuť aplikáciou vo forme mikrokryštalickej vodnej suspenzie.

Po absorpcii testosterón cirkuluje v krvi viazaný na globulín viažuci pohlavné hormóny a na albumín. U žien je 30% testosterónu viazaných na albumín a 60% na globulín viažuci pohlavné hormóny. Približne 2% cirkulujú vo voľnej forme a predstavujú účinnú frakciu testosterónu. Testosterón viazaný na albumín ľahko disociuje a prechádza kapilárnou membránou, takže reálne je k dispozícii pre vstup do buniek asi 50% celkového testosterónu. Plazmatický polčas testosterónu je od 10 do 100 minút.

Estradiol. Po orálnom podaní sa prirodzené estrogény takmer úplne resorbujú. Účinnosť po orálnom podaní je takmer úplne obmedzená vzhľadom k intenzívnemu metabolizmu estrogénov pri ich prvom prechode pečeňou. Estradiol sa už v črevnej sliznici mení na estrón, takže po perorálnom podaní estradiolu je plazmatická koncentrácia estrónu nefyziologicky vyššia ako koncentrácia estradiolu. Estradiol sa tiež dobre vstrebáva cez kožu, sliznice a po intramuskulárnom podaní.

Vzhľadom k vysokej rozpustnosti v tukoch sa estradiol distribuuje v celom tele. Extenzívna väzba na plazmatické proteíny však spôsobuje, že distribučný objem je len 9 - 15 litrov. Cirkulujúci estradiol je takmer úplne viazaný na plazmatické proteíny. Okolo 60% sa viaže na albumín, 38% na globulín viažuci pohlavné hormóny a 2 - 3% zostávajú voľné a predstavujú biologicky účinnú frakciu hormónu.

Všetky tri estrogény (estradiol, 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 vylučuje stolicou. Okolo 40% estradiolových metabolitov sa vylučuje do žlče a z toho sa 80% reabsorbuje do enterohepatálnej cirkulácie. Len malá časť (okolo 7%) podanej dávky estradiolu sa vylučuje stolicou. Estrogény sa metabolizujú i v čreve črevnou flórou, čo umožňuje ich enterohepatálnu cirkuláciu. Alterácia normálnej črevnej mikroflóry môže preto ovplyvniť metabolizmus estrogénov.

Indikácie

Postmenopauzálne výpadové prejavy, predovšetkým zmeny sexuálnych funkcií, ak je samotná estrogénová substitučná terapia nedostatočne účinná (napr. po chirurgicky indukovanej menopauze).

Kontraindikácie

Prekancerózy a karcinómy rodidiel a prsníkov (mastopatia) a ich výskyt v anamnéze, gravidita, laktácia, TBC rodidiel (aj suspektná), tromboembolické ochorenie. Nefróza a nefrotická fáza nefritídy, epilepsia, migréna, astma, kardiálne a renálne choroby, rakovina prostaty, podávanie lieku mladým pacientom s neukončenou osifikáciou. Hepatopatia, nádory pečene. Endometriálna hyperplázia. Nediagnostikované vaginálne

krvácanie, krvácanie vyvolané vysokou hladinou estrogénov. Substitučná terapia estermi testosterónu a estradiolu môže

spôsobiť retenciu sodíka, najmä u citlivých pacientov a pacientov, ktorým sa podávajú vysoké dávky. Manifestné zlyhanie srdca preto môže predstavovať kontraindikáciu liečby Folivirinom. Hyperprolaktinémia.

Nežiaduce účinky

Zvýšená retencia dusíka, sodíka, draslíka, chloridov, hyperkalciémia, zvýšená vaskularizácia kože (vznik krvných ciev v tkanivách), anorexia (nechutenstvo), nauzea (nutkanie na vracanie), vracanie, parestézia (zmenená citlivosť), diarrhoea (hnačka), bolesti hlavy, sklon k depresii a podráždenosť, zvýšené riziko tromboembólie (obzvlášť u fajčiarov), hypertenzia (zvýšený krvný tlak), poruchy pečeňových funkcií (žltačka, adenómy). Hyperplázia endometria (zväčšenie maternice) s krvácaním, často dochádza ku zvýšeniu telesnej hmotnosti (retencia vody). Zväčšenie prsníkov a mastalgia (bolesť prsníkovej žľazy), chloazma (žltohnedá škvrna v koži), potenciálna teratogenita, alergické reakcie rôzneho typu. Niekedy vznikne tendencia k rozvoju hirsutizmu (nadmerné ochlpenie), potom je vhodné kombinovať Agofollin inj. 5 mg a Agolutin Depot inj.50 mg. Nadmerná stimulácia endometria s maternicovým krvácaním je indikáciou na probatórnu kyretáž.

Každé rozhodnutie o nasadení hormonálnej substitučnej terapie by malo byť vykonané individuálne, po úplnom informovaní pacientky.

Hlásenie vedľajších účinkov

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. 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.

Interakcie

Pri súčasnom podávaní hepatotoxických liečiv sa zvyšuje riziko poškodenia pečene. Liek zvyšuje účinok látok, ktoré sú metabolizované mikrozomálnymi enzýmami a zvyšuje účinok antagonistov kyseliny listovej a petidínu. Liek znižuje účinnosť dikumarolových antikoagulancií a perorálnych antidiabetík. Nežiaduce interakcie môžu vzniknúť pri kombinácii s antiepileptikami. Môže sa zvýšiť cholesterolémia a ovplyvniť glukózový tolerančný test. Liek spôsobuje falošnú pozitivitu alebo vyššie hodnoty

stanovenia retencie BSP, kortikosteroidov v plazme, jódu viazaného na bielkoviny a zvýšené vychytávanie rádioaktívneho jódu štítnou žľazou. Naopak vyvoláva falošnú negativitu alebo znížené hodnoty stanovenia 17-hydroxy- a ketosteroidov v moči.

Dávkovanie a spôsob podávania

Špeciálne upozornenia

Zásadou je maximálne predlžovať intervaly medzi aplikáciami.

Varovanie

Liek sa nesmie použiť po uplynutí času použiteľnosti vyznačenom na obale.

Liek sa musí uchovávať mimo dosahu detí.

Balenie

5 ampuliek po 2 ml

Uchovávanie

Pri teplote 10 - 25 °C, chrániť pred svetlom a mrazom. Ampulky uchovávať v stojacej polohe.

Dátum poslednej revízie textu

02/2017