

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 fertílno m 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.

Pediatriká 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, zvyšovanie 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, pokiaľ 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 jednotlivkej 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 skriningovou praxou a modifikovať podľa klinických potrieb jednotlivkej 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.

Hyperkalcémia 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
- Otokleróza

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

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

- Žltacka alebo zhoršenie pečeňových funkcií
- Významné zvýšenie krvného tlaku
- Nový výskyt migrenózných 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 pretrvávajúť 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 zväžiť u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu kvôli endometrióze, ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu.

Rakovina prsníka

Celkové údaje dokazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom

- Randomizované, placebom kontrolované skúšanie (Women's Health Initiative (WHI)) a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1 – 4) rokoch (pozri časť 4.8).

HSL obsahujúca len estrogény

- WHI štúdia nezistila žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii užívajúcich samotnú estrogénovú HSL. V observačných štúdiách sa väčšinou hlásilo malé zvýšenie rizika výskytu diagnostikovanej rakoviny prsníka, ktoré je nižšie ako riziko, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-gestagénu (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo viac.

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 tromboembolizmus

- HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová tromboza 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/m²), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny jednotný názor na možnú úlohu varikózných 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), HSL 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 odporúčané, aby ihneď kontaktovali svojho lekára v prípade, že spozorujú možné tromboembolické 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 kombinovanej 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).

Zvýšenia ALT

V priebehu klinických skúšaní s kombinovanou liečbou vírusovej hepatitídy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho bolo preukázateľne častejšie zvýšenie hladín ALT na viac ako päťnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) u žien, ktoré užívajú lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (combined hormonal contraceptives, CHC). Okrem toho bolo tiež u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom pozorované zvýšenie ALT, a to najmä u žien užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu, ako je CHC. Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je napríklad estradiol, mali zvýšenie hladín ALT podobne ako ženy, ktoré neužívali žiadne estrogény. Avšak vzhľadom k obmedzenému počtu žien užívajúcich iné typy estrogénov je nutná opatrnosť pri súbežnom podávaní s kombinovanou liečbou ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s kombinovanou liečbou glekaprevir/pibrentasvir. Pozri časť 4.5.

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.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

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 novej 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 významné 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.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s kombinovanou liečbou vírusovej hepatitídy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho bolo preukázateľne častejšie zvýšenie hladín ALT na viac ako päťnásobok hornej hranici normálnych hodnôt (ULN) u žien, ktoré užívajú lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je napríklad estradiol, mali zvýšenie hladín ALT podobne ako ženy, ktoré neužívali žiadne estrogény. Avšak vzhľadom k obmedzenému počtu žien užívajúcich iné typy estrogénov je nutná opatrnosť pri súbežnom podávaní s kombinovanou liečbou ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s kombinovanou liečbou glekaprevir/pibrentasvir (Pozri časť 4.4).

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 prs, 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

- hyperkalcémia

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, Stevenson-Johnsonov syndróm, erythema multiformae nodosum

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- predčasné uzavretie epifyzárnych štrbín u detí

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- napätie a zväčšenie prs, bolesť prs, endometriálna hyperplazia, abnormálne maternicové krvácanie, karcinóm endometria, karcinóm prs, 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.
- Zvýšené riziko u žien užívajúce liečbu obsahujúcu len estrogény je nižšie ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-gestagénu.
- Miera rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).
- Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania (WHI štúdia) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50 – 54 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	13,3	1,2	2,7
Liečba kombináciou estrogén-gestagén			
50	13,3	1,6	8,0

* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m²)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50 – 59 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 10 rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	26,6	1,3	7,1
Liečba kombináciou estrogén-gestagén			
50	26,6	1,8	20,8

* Odvođené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m²)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

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

Vek (roky)	Incidenca 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

Postmenopauzálna 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 štúdií 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 meta-analýzy 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 viac 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 estrogény⁴			
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)

⁴Štúdia so ženami bez matrice

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 cievnnej mozgovej príhody

- Užívanie samotných estrogénov a estrogén-gestagénovej liečba je spojená až s 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnnej 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 cievnnej mozgovej príhody⁵ 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)

⁵Bez diferenciacie medzi ischemickou a hemoragickou cievnou mozgovou príhodou.

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

- ochorenie žľzníka
- poruchy kože a podkožia: chloazma, multifonný 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 zmiernuje postmenopauzálny 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 C₁₇ je nevyhnutný pre estrogénovú biologickú aktivitu. Biologickú účinnosť ovplyvňuje typ radikálu naviazaného na kyslík na C₁₇. Z endogénnych estrogénov je najúčinnnejší 17- β -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- β -estradiol, estrón a estriol. Najúčinnnejší z nich je 17- β -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 kosť 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 významná 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 veľkosti bočného reťazca.

Estradiol-valerát, ester estradiolu, je dlhodobopôsobiaci ester vhodný na i.m. podanie. Rýchlosť jeho resorpcie je nižšia ako estradiol-benzoátu (terapeutické dávky sú účinné niekoľko dní) a väčšia 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- β -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 žľuchou 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 pečenný 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, kosť, 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 diethylstilbestrol aj na myšiacích 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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

03/2022