

© Iné	✓ <b>NEOFOLLIN sol inj 5x1 ml/5 mg (amp.skl.neodlamov.+pilník)</b>	⊖ Možno vydávať
-------	--	--------------------

Dispenza?ný protokol 6.D

**Interné údaje:**

Dátum ostatnej revízie:	<b>2019-05-28 17:01:34</b>
Interné číslo záznamu:	<b>1575</b>

**Registračné informácie:**

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

## Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

### Súhrn charakteristických vlastností lieku

#### 1. Názov lieku

NEOFOLLIN

5 mg/ml injekčný roztok

#### 2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

#### 3. Lieková forma

Injekčný roztok.

Číry, svetlo žltý alebo žltozelený olejový roztok.

#### 4. Klinické údaje

##### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

Zastavenie dysfunkčného maternicového krvácania.

Estrogénový test.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Pediatrická populácia*

Nie sú indikácie na použitie estradiolu u novorodencov. Estradiol sa príležitostne používal k inhibícii rastu u vysokých dievčat, ale výhody tejto terapie sú neisté. Ako nežiaduce účinky sa často u tejto terapie vyskytujú nauzea, 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 upozoreniami 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 skríningovou praxou a modifikovať podľa klinických potrieb jednotlivej pacientky.

### **Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad**

Herpes gestationis.

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

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

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

Hyperkalciémia môže byť exacerbovaná estrogénmi.

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

- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Rizikové faktory trombembolických ochorení (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenie pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes s postihnutím ciev alebo bez neho
- Cholelitiáza
- Migréna alebo (silné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia

- Astma
- 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 migrenóznych bolestí hlavy
- Gravidita

### **Hyperplázia endometria a rakovina**

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

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

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

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

### **Rakovina prsníka**

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

*Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba*

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

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

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

### *Samotná estrogénová liečba*

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

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

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

### **Rakovina vaječníkov**

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

### **Žilový trombembolizmus**

- HSL je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej trombembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).
- Pacientky so známymi trombofilickými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).
- Všeobecne známe rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek,



veľký chirurgický zákrok, dlhú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), 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), HRT je kontraindikovaná.

- U žien na dlhodobej antikoagulačnej liečbe sa vyžaduje starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.
- Ak sa po začatí liečby vyvinie VTE, treba ukončiť užívanie lieku. Pacientkam má byť odporúčané, aby ihneď kontaktovali svojho lekára v prípade, že spozorujú možné trombembolické príznaky (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť).

### **Kardiovaskulárne ochorenie (coronary artery disease, CAD)**

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

#### *Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba*

Relatívne riziko CAD počas užívania 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).

### **Iné stavy**

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus estrogénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých

je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce liek, konkrétne enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

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

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

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

Iné 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.

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, Stevensov-Johnsonov syndróm,

erythema multiformae nodosum

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- predčasné uzavretie epifyzárných 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.
- Akékoľvek zvýšené riziko u žien užívajúcich samotnú liečbu estrogénmi je podstatne nižšie ako u tých, ktoré užívajú estrogén-gestagénové kombinácie.
- Miera rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).
- Výsledky najväčšej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie (WHI štúdia) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS) sú uvedené nižšie:

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