

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE**

**FOLIVIRIN**

**Injekční suspenze**

(Estradioli benzoas, testosteroni isobutyras)

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je FOLIVIRIN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete FOLIVIRIN používat
3. Jak se FOLIVIRIN používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek FOLIVIRIN uchovávat
6. Další informace

**1. CO JE FOLIVIRIN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

FOLIVIRIN je hormonální přípravek, který obsahuje léčivé látky estradiol a testosteron. Estradiol je synteticky připravený ester, který je totožný s přirozeným lidským estrogenem. Estrogen je vytvářen v těle ženy vaječníky a je nezbytný pro normální sexuální vývoj ženy a pro regulaci menstruačního cyklu. Testosteron je přirozený mužský hormon produkovaný varlaty, který je nezbytný pro normální vývoj mužských pohlavních orgánů, ale je též důležitý pro metabolismus kostí.

FOLIVIRIN se používá ke zmírnění nebo potlačení přechodových příznaků u žen, především u žen po chirurgickém odstranění vaječníků, je-li samotná estrogenová nebo kombinovaná estrogenová a gestagenová substituční léčba nedostatečně účinná.

**2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE FOLIVIRIN POUŽÍVAT**

**Nepoužívejte FOLIVIRIN, pokud máte nebo jste měla jakýkoliv z následujících stavů:**

- precitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku FOLIVIRIN
- rakovina prsu ( i v anamneze)
- jiné nádorové onemocnění spojené s hormony, např. rakovina děložní sliznice
- neobvyklé vaginální krvácení, které nebylo vyšetřeno lékařem
- neléčený nárůst děložní sliznice
- dřívější nebo současná žilní trombóza na noze nebo jiném místě (např. hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie)
- aktivní nebo v nedávné minulosti prodělaná arteriální trombóza (např. angina pectoris, infarkt)

- akutní onemocnění jater (nebo máte-li onemocnění jater v anamnéze, a výsledky Vašich jaterních testů se dosud nevrátily k normálním hodnotám)
- porfyrie (enzymatická porucha jater)

Máte-li jakékoli pochybnosti, obraťte se laskavě na svého lékaře nebo lékárníka, než začnete užívat přípravek FOLIVIRIN.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku je zapotřebí:**

#### Zdravotní prohlídka/sledování

Ženy, které dlouhodobě užívají hormonální substituční terapii (HST), by měly pravidelně absolvovat u svého lékaře gynekologické vyšetření včetně vyšetření prsů.

#### Stavy, vyžadující kontrolu v průběhu HST

Váš lékař bude vyžadovat častější vyšetření a testy, jestliže trpíte nebo jste v předešlé době prodělala určitá onemocnění nebo stavy. Některá z nich se mohou při užívání HST zhoršit nebo vrátit.

Informujte svého lékaře, jestliže v současnosti trpíte kterýmkoliv z následujících stavů:

- děložní fibroid (vláknitý nezhoubný nádor)
- endometrióza (výskyt děložní sliznice mimo dělohu)
- anamnéza nebo rizikové faktory krevních sraženin (např. dřívější trombóza, nadváha)
- rakovina prsu nebo rizikové faktory estrogen dependentních tumorů (např. blízké příbuzné měly rakovinu prsu)
- vysoký krevní tlak
- nemoci jater (např. jaterní nezhoubný nádor)
- onemocnění ledvin nebo srdce
- cukrovka
- žlučnickové kameny
- migréna nebo silné bolesti hlavy
- systémový lupus erythematodes (autoimunitní onemocnění pojiva, které může postihnout mnohé orgánové systémy)
- anamnéza abnormálního nárůstu děložní sliznice
- epilepsie
- astma
- otoskleróza (ztráta sluchu z důvodu nadměrného růstu kosti vnitřního ucha)

#### Důvody pro okamžité přerušení léčby

Jestliže se u Vás v průběhu léčby s přípravkem FOLIVIRIN projeví jakýkoliv z následujících stavů, konzultujte se svým lékařem přerušení léčby:

- žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí
- závažné zvýšení krevního tlaku
- nový nápor silných bolestí hlavy podobných migréně
- těhotenství

#### Abnormální nárůst a rakovina děložní sliznice

Riziko abnormálního nárůstu děložní sliznice a rakoviny děložní sliznice se zvyšuje, pokud je samotný estrogen podáván dlouhodobě. Z tohoto důvodu by léčba měla být kombinovaná s lékařem stanovenou dávkou progesteronu po dobu minimálně 12dní v každém 28 denním cyklu.

V prvních měsících léčby se může vyskytnout nepravidelné krvácení a špinění. Pokud ke krvácení dojde po dlouhotrvající léčbě, nebo pokud krvácení pokračuje po přerušení léčby, kontaktujte svého lékaře.

### Rakovina prsu

Celkové údaje ze studií ukazují na zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen, které se projeví po přibližně 3 letech léčby.

U žen, kterým byla odoperovaná děloha a užívaly samotný estrogen, bylo zjištěno významně nižší riziko rakoviny prsu, než riziko zjištěné u žen užívajících kombinace estrogen-progestagen. Zvýšené riziko je zjevné až po několika letech užívání, ale v průběhu pěti let po ukončení léčby prakticky zmizí.

Kontaktujte vašeho lékaře v případě, že zjistíte jakékoliv změny ve vašich prsou.

### Trombóza (krevní sraženiny)

HST je spojována s 1,3 – 3 násobným rizikem vzniku trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Riziko vzniku trombózy je pravděpodobnější v prvním roce léčby než později.

Obecně uznávané rizikové faktory vzniku trombózy zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, nadváha, těhotenství/poporodní období, onkologická onemocnění.

Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně vysadit HST 4 až 6 týdnů před touto operací.

Jestliže se u Vás nebo ve vašem blízkém příbuzenstvu vyskytla trombóza nebo máte-li nadváhu, poraďte se před zahájením léčby s Vaším lékařem. Informujte vašeho lékaře i v případě, jestliže užíváte léky proti nadměrnému srážení krve. Máte-li příznaky, jež by mohly být příznaky trombózy, například bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi nebo zkrácený dech, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

### Choroba věnčitých tepen

Studie neposkytly žádný důkaz ochrany proti infarktu u žen s chorobou věnčitých tepen, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo samotný estrogen.

U žen, kterým byla odoperovaná děloha a užívaly samotný estrogen, nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika choroby věnčitých tepen, riziko je mírně zvýšené po dobu užívání kombinované estrogen-progestagení terapie.

### Mrtvice

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku mrtvice. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od přechodu. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mrtvice je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mrtvice u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat.

### Rakovina vaječníků

Užívání pouze estrogenových HST produktů po dobu 10-15 let může zvýšit riziko vzniku tohoto ojedinělého ale vážného nádorového onemocnění. Některé studie naznačují, že dlouhodobé užívání kombinované HST může mít podobné nebo o něco nižší riziko.

### Jiné stavy

Estrogeny mohou vyvolat zadržení tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky, které trpí poruchou funkce srdce nebo ledvin.

HST může mít vliv na výsledky některých laboratorních testů (jako jsou testy funkce štítné žlázy a jaterní testy). Máte-li podstoupit nějaké laboratorní testy, informujte o tom vašeho lékaře.

Informujte vašeho lékaře, víte-li, že máte vysoké hodnoty triglyceridů. U žen užívajících estrogen byly zaznamenány vzácné případy zvýšení hodnot triglyceridů, což vedlo k zánětu slinivky břišní.

Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které zahájily užívání kombinované HST nebo samotný estrogen později než ve věku 65 let.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Informujte, prosím, svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které v současné době užíváte nebo jste nedávno užívala a to i o těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé léčivé přípravky mohou snižovat účinek přípravku FOLIVIRIN:

- Léky používané k léčbě **epilepsie** (např. fenobarbital, fenytoin a karbamazepin)
- Léky používané k léčbě **tuberkulózy** (např. rifampicin, rifabutin)
- Léky používané k léčbě **HIV infekcí** (např. nevirapin, efavirenz, ritonavir a nelfinavir)
- Bylinné přípravky obsahující **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*)

### **Těhotenství a kojení**

FOLIVIRIN by neměl být používán v průběhu těhotenství a kojení. Jestliže se domníváte, že jste těhotná, kontaktujte svého lékaře.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

FOLIVIRIN neovlivňuje schopnost obsluhovat stroje ani schopnost řídit dopravní prostředek.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku**

Přípravek obsahuje sorbitol. Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. JAK SE FOLIVIRIN POUŽÍVÁ**

Tento přípravek může být podáván pouze lékařem nebo zdravotní sestrou.

Podává se 1 ampulka (2 ml) FOLIVIRINU jednou za 4 – 6 týdnů. Dávkování je potřebné upravit na základě hladin estrogenů a testosteronu tak, aby hladiny hormonů byly v mezích normy.

### **Způsob podání**

Injekce FOLIVIRIN se aplikují hluboko do svalu.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku FOLIVIRIN, než jste měl(a)**

Nejsou informace o případech předávkování estradiolem a testosteronem u člověka.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i FOLIVIRIN nežádoucí účinky. Estrogenové přípravky mohou zejména na začátku léčby způsobit lehké nežádoucí účinky jako napětí a zvětšení prsů, bolest prsu, slabé vaginální krvácení, zadržování sodíku a tekutin, zvyšování tělesné hmotnosti, bolesti hlavy, poruchy vnímání a nevolnost. Tyhle účinky jsou závislé na dávce a často spontánně vymizí při dlouhodobé léčbě.

Testosterony mohou způsobit rozvoj druhotných mužských pohlavních znaků u žen, který se projevuje následujícími symptomy: akné, zarůstání tváře, zhrubnutí hlasu a nepravidelnosti menstruačního cyklu. Při dlouhodobém podávání dochází ke zvýraznění mužské postavy, nadměrnému ochlupení mužského typu, objevuje se pleš, zmenší se prsa a děložní sliznice, zvětší se klitoris, kůže je mastná. Známé jsou též případy výskytu jaterních nádorů.

Při případném výskytu nežádoucích účinků nebo jiných neobvyklých reakcí se o dalším užívání přípravku poraďte s lékařem.

### **Rakovina prsu**

Na základě studií provedených v poslední době se celkové riziko rakoviny prsu zvyšuje s délkou užívání HST a to u žen, které užívají nebo nedávno ukončily užívání HST.

Několik epidemiologických studií při použití kombinované estrogen–progesteronové HST zaznamenalo celkově vyšší riziko rakoviny prsu než u estrogenů samotných.

Studie Million Women Study (MWS) udává, že v porovnání se ženami, které HST nikdy neužívaly, je užívání různých typů kombinované estrogen–progesteronové HST spojováno s vyšším rizikem rakoviny prsu než užívání samotných estrogenů.

Podle MWS a na základě známého průměrného výskytu rakoviny prsu v rozvinutých zemích, se odhaduje, že:

- U žen ve věku 50 – 64 let, které neužívají HST se předpokládá diagnóza rakoviny prsu u asi 32 z 1000.
- Z 1000 žen, které užívají nebo užívaly kombinovanou estrogen-progesteronovou HST bude množství dalších případů následující:
  - mezi 5 a 7 (nejlepší odhad 6) v 5-letém období užívání
  - mezi 18 a 20 (nejlepší odhad 19) v 10-letém období užívání.

Studie WHI udává zvýšené riziko rakoviny prsu po 5,6 letech užívání kombinované estrogen-progesteronové HST (CEE+MPA) u všech uživatelek ve srovnání s těmi, které HST neužívají.

Studie WHI odhaduje, že u žen ve věku 50 – 79 let, které užívají kombinovanou estrogen-progesteronovou HST (CEE+MPA) po dobu 5,6 let, bude diagnostikovaných 8 dalších případů rakoviny prsu na 10000 pacientoroků. Podle výpočtu z údajů studie se odhaduje, že v období 5 let sledování:

- asi u 16 žen z 1000, které neužívají HST bude diagnostikována rakovina prsu
- počet dalších případů rakoviny prsu by byl mezi 0 – 9 (nejlepší odhad 4) z 1000 žen, které užívají kombinovanou estrogen-progesteronovou HST (CEE+MPA).

Množství dalších případů nádorového onemocnění prsu u žen, které užívají HST, je zhruba stejné pro ženy, které začaly s HST bez ohledu na věk, kdy zahájily užívání (ve věku mezi 45-65 lety).

### **Rakovina děložní sliznice**

U žen s neporušenou dělohou se riziko abnormálního zbytnění děložní sliznice a rakoviny děložní sliznice zvyšuje s délkou užívání samotných estrogenů. Podle údajů z epidemiologických studií nejlepší odhad rizika diagnostikované rakoviny děložní sliznice u žen ve věku 50 – 65 let, které neužívají HST je asi 5 žen z 1000. V závislosti na délce trvání léčby a na dávkách estrogenů je udávané riziko rakoviny děložní sliznice u žen užívajících samotný estrogen 2-12 násobně vyšší ve srovnání s těmi, které je neužívají. Přidáním progesteronu k pouze estrogenové léčbě se toto riziko výrazně snižuje.

Další nežádoucí účinky, které byly uvedeny v souvislosti s estrogen/progesteronovou léčbou:

- Nezhoubné a zhoubné na estrogenu závislé nádory
- Žilní tromboembolismus, např. hluboká žilní trombóza na nohou a v oblasti pánve a plicní embolie mají větší frekvenci u žen s HST než u žen, které HST nikdy neužívaly.
- Infarkt myokardu a mrtvice
- Onemocnění žlučníku.
- Kožní a podkožní projevy: větší žlutohnědá kožní skvrna, mnohotvaré červené zbarvení kůže, červenofialové bolestivé uzly, zejména na kůži bérců, kožní výsev tečkovitého krvácení z drobných cév.
- Možná demence

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci, oznámete to prosím svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK FOLIVIRIN UCHOVÁVAT

Uchovávejte přípravek při teplotě 10-25°C, vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. Ampulky uchovávejte ve stojící poloze.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### **Co přípravek FOLIVIRIN obsahuje**

Léčivými látkami jsou estradioli benzoas 2,5 mg a testosteroni isobutyras 25 mg v 1 ml mikrokrytalické vodní suspenze.

Pomocnými látkami jsou sodná sůl karmelosy, sorbitol, polysorbát 80, fenol, voda na injekci.

### **Jak přípravek FOLIVIRIN vypadá a co obsahuje toto balení**

Injekční suspenze.

Mikrokrytalická vodní suspenze po protřepání mléčné barvy.

### Druh obalu a velikost balení

neodlamovací ampulky, umělohmotná vložka, pilník, krabička.

odlamovací ampulky, umělohmotná vložka, krabička.

Velikost balení: 5 ampulek po 2 ml

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Biotika a.s., 976 13 Slovenská Ľupča 566, Slovenská republika

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

### **Tato příbalová informace byla naposledy schválena:**

16.3. 2011