



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Lorell

3 mg/0,03 mg filmtabletta

(drospirenon/etinilösztradiol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mediner Kft.

Kelt: 2017. április 18.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	16
I. Bevezetés	17
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	18
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Drospirenon	18
II.2.2 Etinilösztadiol.....	19
II.3 Gyógyszerkészítmény	20
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	21
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	22
III.2 Farmakológia.....	22
III.3 Farmakokinetika	22
III.4 Toxikológia	23
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	24
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	24
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	24
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	24
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat.....	25
IV.3 Farmakodinámia	26
IV.4 Klinikai hatásosság.....	27
IV.5 Klinikai biztonságosság	27
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	27
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	27
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	28
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	28
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	29
V.2 Osztályozás.....	29
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával.....	29
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mediner Kft.

A készítmény hatóanyagai a drospirenon és az etinilösztadiol, rendre 3 mg és 0,03 mg filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kroszpovidon (A és B típusú), povidon K-30, poliszorbát 80 és magnézium-sztearát;
- bevonat: részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum és sárga vas-oxid (E172).

A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta sárga, kerek. A filmtabletták átlátszó PVC/PVDC//Al buboréksomagolásban, dobozban kerülnek forgalomba.

A Lorell filmtabletta fogamzásgátló tabletták, és a terhesség megelőzésére szolgál.

Mindegyik tabletták kis mennyiséget tartalmaz két különböző női hormonból, nevezetesen a drospirenonból és az etinilösztadiolból.

A két hormont tartalmazó fogamzásgátló tablettákat "kombinált" fogamzásgátló tablettáknak hívják.

Fontos tudnivalók a kombinált hormonális fogamzásgátlókkal kapcsolatban:

- Helyes alkalmazás esetén ezek a legmegbízhatóbb, visszafordítható fogamzásgátló módszerek.
- Kis mértékben fokozzák a vérrögök kialakulásának kockázatát a vénákban és az artériákban, különösen az alkalmazás első évében, illetve az újratekintést követően, amikor a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazását 4 hétig vagy hosszabb ideig szüneteltették. A tablettát szedő nő legyen óvatos és keresse fel kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy vérrögzőképződésre utaló tünete van!

Tudnivalók a Lorell 3 mg/ 0,03 mg filmtabletta (a továbbiakban: Lorell) szedése előtt

Általános megjegyzések

Nagyon lényeges, hogy a tablettát szedő nő megismerje a Lorell szedése és a vérrögök esetleges képződése közötti összefüggést.

A Lorell szedése előtt a kezelőorvos kérdéseket fog feltenni a beteg személyes kórelőzményéről és közeli rokonainak a betegségeiről. Az orvos megméri a vérnyomását is, és egészségi állapotától függően további vizsgálatokat is végezhet.

Alább szerepel néhány olyan eset, amikor abba kell hagyni a Lorell szedését, vagy amikor a tablettát fogamzásgátló megbízhatósága csökkenhet. Ilyenkor vagy nem szabad nemi életet élnie, vagy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, pl. óvszert vagy más, védekezési módszert. Nem tanácsos alkalmazni a naptármódszert vagy a hőmérsékletmérés módszerét, mert ezek a módszerek megbízhatatlanok lehetnek, mivel a Lorell szedése megváltoztatja a testhőmérséklet és a méhnyakváladék összetételének havonta szokásos változásait.

A Lorell más fogamzásgátlókhoz hasonlóan, nem véd a HIV fertőzés (AIDS) ellen, sem egyéb, nemi úton terjedő betegség ellen.

Ne szedje a Lorell-t, akinél az alább felsorolt állapotok valamelyike fennállhat:

- akinek vérrög van (vagy valaha volt) a lábszárának (mélyvénás trombózis, MVT), tüdejének (tüdőembólia, TE) vagy más szervének vérierében;
- akinek tudomása van arról, hogy véralvadási zavarban szenved – például protein C-hiány, protein S-hiány, antithrombin III-hiány, Faktor V Leiden mutáció vagy antifoszfolipid antitestek;
- akinél műtéti beavatkozást szükséges végezni vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a "Vérrögök" pontot);
- akinek valaha volt szívroham vagy szélütése (sztrók);
- akinek angina pektorisza (ez egy olyan állapot, ami súlyos mellkasi fájdalommal jár, és a szívroham első jele lehet) vagy átmeneti iszkémiás roham (TIA-tranziens ischaemiás attack) van (vagy valaha volt);
- aki az alábbi betegségek bármelyikében szenved, melyek fokozhatják az artériás vérrögök kialakulásának kockázatát:
 - súlyos cukorbetegség, amely érkárosodással jár,
 - nagyon magas vérnyomás,
 - nagyon magas vérzsírszint (koleszterin vagy triglicerid),
 - hiperhomociszteinémia néven ismert állapot;
- akinek "aurával járó migrén" típusú migrénje van (vagy valaha volt);
- akinek májbetegsége van (vagy volt valaha), és a májfunkciója még nem normalizálódott;
- akinek a veséi nem működnek megfelelően (veseelégtelenség);
- akinek daganat van (vagy volt valaha) a májában;
- akinek emlőrákja vagy a nemi szerveket érintő daganata van (vagy volt valaha), vagy ha azt gyanítják, hogy ilyen daganata van;
- akinek tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzése van;
- aki allergiás az etinilösztadiolra vagy a drospirenonra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére. Ez okozhat viszketést, bőrkiütést vagy puffadást.

A kezelőorvos ilyenkor tájékoztatást ad, hogy melyik más fogamzásgátló módszer lenne megfelelőbb.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Sürgősen forduljon orvoshoz, aki vérrögre utaló tünetet észlel, ami azt jelentheti, hogy vérrög képződött a lábszárában (azaz mélyvénás trombózis), a tüdejében (azaz tüdőembólia), szívrohama vagy szélütése van (lásd a „vérrögök (trombózis)”, valamint a „Hogyan ismerhető fel a vérrög” című részeket).

Néhány esetben a Lorell vagy egyéb kombinált hormonális fogamzásgátló szedésekor fokozott elővigyázatossággal kell eljárni, és orvosa rendszeresen megvizsgálhatja a gyógyszert szedőt. Akinél az alábbi állapotok valamelyike a Lorell alkalmazása során kialakul, vagy súlyosbodik, tájékoztassa erről kezelőorvosát:

- egyenes ági rokonai között bárkinek van, vagy volt valaha mellrákja;
- májbetegsége vagy epehólyag-betegsége van;
- cukorbeteg;
- depresszióban szenved;
- Crohn-betegségben vagy kólitisz ulcerózában szenved (idült gyulladásos bélbetegség);
- szisztémás lupusz eritematózusban szenved (SLE - egy olyan betegség, ami a természetes védekezőképességét befolyásolja);
- hemolitikus urémiás szindrómában szenved (HUS - egy olyan véralvadási zavar, ami veseelégtelenséget okoz);
- sarlósejtes vérszegénységben szenved (a vörösvérsejtek örökletes betegsége);
- emelkedett a vérzsírszintje (hipertrigliceridémia), vagy a családi kórtörténetben szerepel ilyen állapot. A hipertrigliceridémiát összefüggésbe hozták a pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás) kialakulásának emelkedett kockázatával;
- műtéti beavatkozást szükséges végezni, vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a „Vérrögök” pontot);
- nemrégiben szült, mert akkor nála fokozott a vérrögök kialakulásának a kockázata. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szülés után mennyi idő elteltével kezdheti meg a Lorell szedését;
- a bőr alatt lévő vénák gyulladása áll fent (felszínes tromboflebitisz);
- visszértágulatai vannak;
- epilepsziás (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Lorell”);
- olyan betegsége van, ami a terhesség vagy nemi hormonok korábbi alkalmazása alatt jelentkezett (például hallásvesztés, vérképzési betegség: porfíria, bőrküetés hólyagocskákkal a terhesség alatt (terhességi herpesz), az idegek olyan betegsége, ami a test hirtelen mozgásaival jár (Sydenham-féle korea);
- májfoltjai vannak, vagy voltak valaha (sárgás-barna bőrelszíneződés főleg az arcon és a nyakon, úgynevezett “terhesség foltok”); ebben az esetben kerülni kell a napon vagy ultraibolya sugárzáson való hosszas tartózkodást;
- örökletes angioödémában szenved, az ösztrogént tartalmazó termékek kiválthatják vagy súlyosbíthatják a betegség tüneteit. Aki az angioödéma tüneteit tapasztalja (mint pl. duzzadt arc, nyelv és/vagy torok és/vagy nyelési nehézségek vagy csalánkiütés légzési nehézségekkel) azonnal forduljon orvosához.

Vérrögök

A kombinált hormonális fogamzásgátlók, mint például a Lorell alkalmazása növeli a vérrögök kialakulásának kockázatát azokhoz képest, akik nem használnak ilyen készítményt. Ritka esetben egy vérrög elzárhat egyes vérereket, és ez súlyos problémákhoz vezethet.

A vérrögök az alábbi helyeken alakulhatnak ki:

- vénákban (erre “vénás trombózisként”, “vénás tromboembóliaként” vagy VTE-ként hivatkoznak),
- artériákban (erre “artériás trombózisként”, “artériás tromboembóliaként” vagy ATE-ként hivatkoznak)

A vérrögök által okozott problémákból történő felépülés nem mindig teljes. Ritkán súlyos, tartós hatások maradhatnak vissza, illetve nagyon ritkán ezek halálos kimenetelűek is lehetnek.

Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a Lorell alkalmazása következtében kialakuló, ártalmas vérrögök előfordulásának összesített kockázata alacsony.

Hogyan ismerhető fel a vérrög?

Sürgősen forduljon orvoshoz, aki az alábbi jelek vagy tünetek bármelyikét észleli.

Tünet	Mire utalhat
Az egyik lábszár duzzanata vagy a lábszárban vagy lábon található véna mentén lévő duzzanat, különösen akkor, ha az alábbiak társulnak hozzá: – a lábszár fájdalma vagy érzékenysége, ami lehet, hogy csak állás vagy járás közben érezhető, – az érintett lábszár melegebbé válik, – a lábszár bőrszínének megváltozása, pl. elhalványul, vörös vagy kék lesz.	Mélyvénás trombózis
- Hirtelen jelentkező, megmagyarázhatatlan légszomj vagy szapora légzés; - hirtelen jelentkező köhögés, amelynek nincs egyértelmű kiváltó oka, és amelynek során vért köhöghet fel; - éles mellkasi fájdalom, ami mély belégzésre fokozódik; - súlyos szédülékenység vagy szédülés; - szapora vagy rendszertelen szívverés; - súlyos hasfájás. (Aki nem biztos a fentieket illetően, beszéljen kezelőorvosával, mivel ezeknek a tüneteknek egy része, mint például a köhögés vagy légszomj összekeverhető egyéb kórállapotok tüneteivel is, úgymint a légúti fertőzéssel, pl. ”közönséges megfázás”).	Tüdőembólia
A tünetek leggyakrabban az egyik szemben jelentkeznek: - azonnali látásvesztés vagy - fájdalommentesen kialakuló homályos látás, ami látásvesztésig romolhat.	Retinális véna trombózis (vérrög a szemben)
- Mellkasi fájdalom, kellemetlenség, nyomás, nehézség;	Szívroham

- a mellkas, a kar vagy a szegycsont alatti terület összenyomásának érzése vagy teltségérzés; - teltségérzés, emésztési zavar vagy fulladásérzés; - a hátba, állba, torokba, karba vagy hasba sugárzó, a felső testfelet érintő kellemetlenségérzés; - verejtékezés, émelygés, hányás vagy szédülés; - rendkívüli gyengeség, nyugtalanság vagy légszomj; - szapora vagy rendszertelen szívverés.	
- Az arc, kar vagy lábszár, különösen a test egyik felén hirtelen kialakuló gyengesége vagy zsibbadása; - hirtelen kialakuló zavartság, beszéd- vagy beszédérté- si zavar; - az egyik vagy mindkét szemet érintő hirtelen kialaku- ló látászavar; - hirtelen kialakuló járásprobléma, szédülés, egyensúly- vagy koordinációs zavar; - hirtelen kialakuló, súlyos vagy elhúzódó, ismeretlen okból fennálló fejfájás; - eszméletvesztés vagy ájulás görcsrohammal vagy anélkül. Néha a szélütés tünetei akár rövid ideig is fennállhatnak, amit azonnali és teljes felépülés követ, de ettől függetle- nül sürgősen orvoshoz kell fordulni, mivel fennállhat a kockázata egy újabb szélütés kialakulásának.	Szélütés (sztrók)
- Duzzanat és a végtag enyhén kékes elszíneződése; - súlyos hasfájás (akut has).	Más vérereket elzáró vérrögök

Vénás vérrögök

Milyen következményekkel járhat, ha vérrög alakul ki valamelyik vénában?

- A kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazását összefüggésbe hozták a vénákban kialakuló vérrögök (vénas trombózis) emelkedett kockázatával. Ugyanakkor ezek a mellékhatások ritkák. Leggyakrabban a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazásának első évében alakulnak ki.
- Ha a lábszár vagy láb valamely vénájában vérrög alakul ki, akkor az mélyvénás trombózist (MVT) okozhat.
- Ha a lábszárban kialakult vérrög a tüdőbe sodródik és ott elakad, akkor az tüdőembóliát okozhat.
- Nagyon ritkán vérrögök más szervek vénáiban, mint például a szemben (retinális véna trombózis) is kialakulhatnak.

Mikor a legnagyobb a vérrögök kialakulásának kockázata?

- A vénás vérrögök kialakulásának kockázata a kombinált hormonális fogamzásgátló kezdeti alkalmazásának első évében a legmagasabb. A kockázat akkor is magasabb lehet, ha egy 4 hetes vagy hosszabb szünet után újrakezdi a kombinált hormonális fogamzásgátló (akár ugyanazon készítmény, akár másik) alkalmazását.
- Az első évet követően a kockázat alacsonyabb lesz, de még mindig magasabb ma-

rad azokéhoz képest, akik nem szednek semmilyen kombinált hormonális fogamzásgátlót.

- Amikor abbahagyják a Lorell szedését, akkor a vérrögök kialakulásának kockázata néhány héten belül visszaáll a normális szintre.

Mi a kockázata a vérrögök kialakulásának?

- Ez a kockázat a gyógyszert szedő nő VTE-vel kapcsolatos természetes kockázatától, valamint az általa alkalmazott kombinált hormonális fogamzásgátló típusától függ.
- A Lorell alkalmazása mellett a lábszárban vagy tüdőben (MVT vagy TE) kialakuló vérrögök összesített kockázata alacsony.
 - o Semmilyen kombinált hormonális fogamzásgátlót nem alkalmazó, illetve nem terhes 10 000 nőből 2 nőnél alakul ki vérrög egy év alatt.
 - o Levonorgesztrelt vagy noretiszteront, illetve norgesztimátot tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő 10 000 nőből 5-7 nőnél alakul ki vérrög egy év alatt.
 - o A drospirenont tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlót, úgy mint a Lorell alkalmazó 10 000 nőből 9-12 nőnél alakul ki vérrög egy év alatt.
 - o A vérrögök kialakulásának kockázata a gyógyszert szedő nő személyes kórtörténetének függvényében változhat (lásd alább “A vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezők” pontot).

A kockázat bemutatása táblázatosan:

	Vérrög kialakulásának kockázata egy év alatt
Olyan nők, akik nem alkalmaznak kombinált hormonális tablettát/tapaszt/gyűrűt és nem terhesek	10 000 nőből hozzávetőlegesen 2 nő
Levonorgesztrelt, noretiszteront vagy norgesztimátot tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátló tablettát alkalmazó nők	10 000 nőből hozzávetőlegesen 5-7 nő
Lorell-t alkalmazó nők	10 000 nőből hozzávetőlegesen 9-12 nő

A vénás vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezők

A Lorell alkalmazása mellett kialakuló vérrögök kockázata alacsony, de bizonyos állapotok emelik ezt a kockázatot. A kockázata magasabb annál:

- aki nagyon túlsúlyos (a testtömegindexe, avagy a BMI-je 30 kg/m² felett van);
- aki valamelyik közvetlen családtagjának fiatal korában (pl. 50 éves életkor előtt) vérrög alakult ki a lábszárában, tüdejében vagy más szervében. Ebben az esetben örökletes véralvadási zavar lehetséges;
- akinél műtéti beavatkozást szükséges végezni, vagy valamilyen sérülés vagy betegség miatt hosszabb ideig fekvőbeteg, illetve ha a lábszára gipszkötésben van. Lehet, hogy abba kell hagyni a Lorell filmtabletta alkalmazását a műtét előtt néhány héttel vagy amíg kevésbé mozgékony. Ha abba kell hagynia a Lorell filmtabletta alkalmazását, akkor a kezelőorvos döntheti el, hogy mikor kezdhető el újra a Lorell szedése;

- akinek előre haladottabb az életkora (különösen 35 éves életkor felett);
- aki néhány héten belül gyermeket szült.

A vérrögök kialakulásának kockázata annál jobban emelkedik, minél több ilyen állapottal rendelkezik a gyógyszert szedő nő.

A repülőút (> 4 órás) átmenetileg fokozhatja a vérrögek képződés kockázatát, különösen akkor, ha a felsorolt tényezők közül néhány fennáll.

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a fenti állapotokról, még akkor is, ha fennállásuk nem biztos. A kezelőorvos eldöntheti, hogy abba kell-e hagyni a Lorell alkalmazását.

Akinél a fenti állapotok bármelyike változik a Lorell alkalmazása során, például egy közeli családtagnál ismeretlen okból trombózis alakul ki, vagy a gyógyszert szedő sokat hízik, tájékoztatni kell a kezelőorvost.

Artériás vérrögök

Milyen következményekkel járhat, ha vérrög alakul ki valamelyik artériában? Csakúgy, mint a vénás vérrögök, az artériás vérrögök is súlyos problémákat okozhatnak. Például szívrohamhoz vagy szélütéshez (sztrók) vezethetnek.

Az artériás vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezőkkel kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy a Lorell alkalmazása mellett kialakuló szívroham vagy szélütés kockázata nagyon alacsony, de emelkedhet:

- az életkor előrehaladtával (35 éves életkor felett);
- annál, aki dohányzik. Aki kombinált hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, mint például a Lorell, javasolt, hogy szokjon le a dohányzásról. Ha nem tud leszokni a dohányzásról és 35 évesnél idősebb, akkor kezelőorvosa más típusú fogamzásgátló alkalmazását is javasolhatja;
- annál, aki túlsúlyos;
- annál, aki magas vérnyomásban szenved;
- aki valamelyik közvetlen családtagjának fiatal életkorban (körülbelül 50 éves kora előtt) szívrohama vagy szélütése volt. Ebben az esetben magasabb lehet a szívroham vagy szélütés kockázata;
- annál, akinek vagy valamelyik közvetlen családtagjának magas a vérzsírszintje (koleszterin vagy triglicerid);
- annál, akinek migrénes fejfájása szokott lenni, különösen akkor, ha aurával járó migrénről van szó;
- annál, akinek valamilyen szívproblémája van (szívbillentyű-rendellenesség, pitvarremegésnek nevezett ritmuszavar);
- annál, aki cukorbetegségben szenved.

Akinél a fenti állapotok közül egynél több áll fenn, vagy ha ezek közül valamelyik nagyon súlyos, akkor a vérrögök kialakulásának kockázata még magasabb.

Ha a Lorell alkalmazása során a fenti állapotok bármelyike változik, például ha a gyógyszert szedő dohányozni kezd, sokat hízik, vagy egy közeli családtagjánál ismeretlen okból trombózis alakul ki, tájékoztatni kell a kezelőorvost.

A Lorell és a daganatok

Kissé gyakrabban diagnosztizálnak mellrákot a kombinált készítményt használó nők között, de nem tisztázott, hogy a különbséget valóban a tabletták okozza-e. Lehetséges, hogy azért fedeztek fel több esetben daganatot a kombinált készítményt szedő nőknél, mert őket gyakrabban vizsgálta meg orvosuk. A kombinált fogamzásgátló tabletták használatának abbahagyását követően a mellrák előfordulása fokozatosan csökken.

Fontos a mell rendszeres vizsgálata, és aki bármilyen csomót érez, keresse fel kezelőorvosát.

Ritka esetekben beszámoltak jóindulatú, és még annál is ritkábban rosszindulatú májdaganatról a tablettaszedők között. Szokatlan, erős hasi fájdalmak esetén orvoshoz kell fordulni.

Vérzés a menstruációs időszakok között

A Lorell szedésének első néhány hónapja során nem várt vérzés jelentkezhet (a tablettamentes héten túlmenően). Ha ez a vérzés néhány hónapnál tovább tart, vagy néhány hónap után jelentkezik, az orvosnak meg kell találnia az okot.

Mi a teendő, ha nem jelentkezik vérzés a tablettaszedés szünetében?

Aki minden tablettát rendszeresen bevett, nem hányt, nem volt súlyos hasmenése, és nem szedett más gyógyszert, nem valószínű, hogy terhes.

Ha a várt vérzés kétszer egymás után nem jelentkezik, előfordulhat, hogy a nő teherbe esett. Azonnal keresse fel kezelőorvosát. Ne kezdje el a következő csomag szedését, amíg nem biztos benne, hogy nem terhes.

Egyéb gyógyszerek és a Lorell

E gyógyszert szedő mindig közölje a Lorell-t felíró orvossal, hogy milyen gyógyszereket vagy gyógyhatású készítményeket szed. Más, neki gyógyszert rendelő orvossal vagy fogorvossal pedig azt közölje, hogy Lorell-t szed. Tájékoztatják arról, hogy van-e szükség kiegészítő fogamzásgátlásra (pl. óvszer), és ha igen, akkor mennyi ideig, illetve szükséges-e megváltoztatni az egyéb gyógyszerek szedését.

Néhány gyógyszer

- befolyásolhatja a Lorell hatóanyagainak a vérszintjét;
- csökkentheti a hatékonyságát a terhesség megelőzésében;
- nem várt vérzéseket okozhat.

Ide tartoznak

- az alábbi betegségek kezelésére használt gyógyszerek:
 - o epilepszia (pl. primidon, fenitoin, barbiturátok, karbamazepin, oxkarbazepin),

- tuberkulózis (pl. rifampicin),
- HIV- és hepatitis C vírusfertőzés (úgynevezett proteáz-inhibitorok és nem-nukleozid reverz transzkriptáz-gátlók, mint pl. ritonavir, nevirapin, efavirenz),
- gombás fertőzések (pl. grizeofulvin, ketokonazol)
- ízületi gyulladás, degeneratív ízületi betegség (etorikoxib)
- magas vérnyomás, amely a tüdő ereit érinti (bozentán)
- a közönséges orbáncfű nevű gyógynövényt tartalmazó készítmények.

A Lorell befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, pl.

- ciklosporin tartalmú gyógyszereket,
- az epilepszia ellenes lamotrigint (ez a rohamok megnövekedett gyakoriságához vezethet),
- teofillin (légzési problémák kezelésére használják),
- tizanidin (izomfájdalom és/vagy izomgörcsök kezelésére használják).

A Lorell egyidejű bevétele bizonyos étellel vagy itallal

A Lorell kevés vízzel, étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Laboratóriumi vizsgálatok

Akinél laboratóriumi vizsgálatra van szükség, közölje orvosával vagy a laboratóriumi személyzettel, hogy fogamzásgátló tablettát szed, mivel a hormontartalmú fogamzásgátló gyógyszerek néhány vizsgálat eredményét befolyásolhatják.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes, ne szedje a Lorell-t. Ha a Lorell szedése alatt lesz terhes, haladéktalanul hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon orvosához. Ha teherbe kíván esni, bármikor abba hagyhatja a Lorell szedését.

A Lorell szedése a szoptatás ideje alatt általában nem javasolt. Aki a szoptatás ideje alatt szedni kívánja a filmtablettát, kérje ki orvosa véleményét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs arra utaló adat, hogy a Lorell használata befolyásolná a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Lorell laktózt (tejcukor) tartalmaz.

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Lorell-t?

Naponta, közel azonos időben egy filmtablettát kell bevenni, szükség esetén kevés vízzel. A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Egy csomag 21 tablettát tartalmaz. Minden tablettát mellett nyomtatva megtalálható a hét napjának rövidítése. Aki például szerdán kezdi a Lorell szedését, kezdje a „Sz” felirat melletti tablettával. Kövesse a csomagon lévő nyíl irányát, amíg mind a 21 tablettát beszédte. Ezt követően 7 napig ne vegyen be tablettát. A 7 tablettamentes nap során (tablettaszedési szünetnek is nevezik) vérzésnek kell kezdődnie. Ez az úgynevezett „megvonásos vérzés”, ami rendszerint a tablettaszedési szünet 2. vagy 3. napján jelentkezik.

Az utolsó Lorell bevételét követő 8. napon (ez a 7 napos tablettaszünet után van) kell elkezdni a következő csomag szedését, akkor is, ha a vérzés még tart vagy megszűnt. Ez azt jelenti, hogy minden csomagot a hét ugyanazon napján kell elkezdni, és a megvonásos vérzésnek minden hónapban azonos napon kell kezdődnie.

Aki így szedi a Lorell-t, védve van a terhesség ellen azon a 7 napon is, amikor nem szedi a tablettát.

Mikor kezdhető el az első csomag szedése?

- Aki nem használt hormontartalmú fogamzásgátlót az előző hónapban, a Lorell szedését a ciklus első napján (azaz a menstruációs ciklus első napján) kezdje el. Ha a Lorell szedését a menstruációs ciklus első napján kezdi el, már azonnal védett a terhességgel szemben. Elkezdheti a szedést a ciklus 2-5. napján is, de ilyenkor az első 7 napban további védekezést (például óvszert) kell alkalmaznia.
- Aki egy másik kombinált, hormonális fogamzásgátlóról, kombinált fogamzásgátló hüvelygyűrűről vagy tapaszról vált át, lehetőleg a korábban használt COC készítmény utolsó aktív tablettájának (utolsó hatóanyagot tartalmazó tablettájának) bevételét követő napon, legkésőbb azonban az előző készítménynél előírt gyógyszereszünet (vagy a placebo-időszak) befejeződését követő napon kell elkezdni a Lorell szedését. Ha kombinált fogamzásgátló hüvelygyűrűről vagy tapaszról vált át, kezdje a Lorell szedését lehetőleg az eltávolítás napján, de legkésőbb akkor, amikor a következő felhelyezés esedékes lenne.
- Ha csak progesztogén tartalmú módszerről (csak progesztogén tartalmú tablettáról, injekcióról, implantátumról vagy egy progesztogént felszabadító, méhen belüli eszközzel) vált át, egyik nappal a másikra átválthat a csak progesztogén tartalmú tablettáról. (Az implantátumról vagy a méhen belüli eszközzel az eltávolítás napján válthat át, injekció esetében pedig, amikor a következő injekció esedékes lenne). Mindegyik esetben kiegészítő fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell használnia a tablettaszedés első 7 napjában.
- Aki vetélést követően kezd el a Lorell szedését, kövesse orvos utasításait.
- Szülés után 21-28 nappal kezdhető el a Lorell szedése. Aki több mint 28 nappal később kezd el a szedést, annak úgynevezett barrier módszert (például óvszert) kell használnia a Lorell szedésének első 7 napjában. Ha a szülést követően nemi életet élt a Lorell (ismételt) szedése előtt, először meg kell bizonyosodnia, hogy nem terhes, vagy meg kell várnia az első menstruációs vérzést.
- Aki (újra) el akarja kezdeni a Lorell szedését a szülést követően, és szeretne szoptatni, olvassa el a „Terhesség és szoptatás” pontot.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Lorell-t vett be?

Nincs arra vonatkozó adat, hogy túl sok Lorell bevétel súlyos károsodást okozna. Aki egyszerre több tablettát vett be, annak hányingere lehet vagy hányhat. Fiatal lányoknál hüvelyi vérzés jelentkezhet.

Aki túl sok Lorell-t vett be, vagy tudomására jut, hogy gyermek vett be tablettát, kérjen tanácsot orvosától.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Lorell-t?

- Aki 12 óránál rövidebb időt késlekedett a készítmény bevitelével, annál a terhesség elleni védelem még nem csökkent. Vegye be a tablettát, amint az eszébe jut, és a következő tablettát a megszokott időpontban vegye be.
- Aki 12 óránál hosszabb időt késlekedett a tabletták bevitelével, annál a terhesség elleni védelem csökkenhet. Minél több egymást követő tablettát hagyott ki, annál nagyobb a terhesség kockázata. Ez különösen nagy akkor, ha a csomag elejéről vagy végéről hagyott ki tablettákat. Ezért az alábbi szabályokat kell követnie.
- Aki több filmtablettáról felejtkezett el a csomagban, keresse fel orvosát!
- Aki egy filmtablettát hagyott ki az első héten, vegye be a kihagyott tablettát, amint az eszébe jut, még akkor is, ha ez két tablettát egy időben történő bevitelét jelenti. A következő tablettákat a szokásos időben vegye be, és használjon kiegészítő fogamzásgátló módszert (pl. óvszert) a következő 7 nap alatt. Ha a mulasztás előtti héten szexuális együttlétre került sor, terhes lehet. Ebben az esetben forduljon orvosához.
- Aki egy filmtablettát hagyott ki a második héten, vegye be a kihagyott tablettát, amint az eszébe jut, még akkor is, ha ez két tablettát egy időben történő bevitelét jelenti. A következő tablettákat a szokásos időben vegye be. A terhesség elleni védelem nem csökkent, nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszert alkalmaznia.
- Aki egy filmtablettát hagyott ki a harmadik héten, a következő két lehetőség közül választhat:
 1. vegye be az elfelejtett tablettát, amint eszébe jut, még akkor is, ha ez azt jelenti, hogy egyszerre két tablettát kell bevennie. Szedje tovább a tablettákat a szokásos időben. A tablettamentes időszak helyett folytassa tovább a következő csomag szedésével. Valószínűleg menstruációs vérzése (megvonásos vérzése) lesz a második csomag beszedését követően, de jelentkezhet pecsételési vagy áttörési vérzés is a második csomag szedése alatt.
 2. Abbahagyhatja a csomag szedését, és folytathatja a 7 napos tablettamentes periódussal (jegyezze fel, hogy melyik napon felejtette el bevenni a filmtablettát). Ha a következő csomagot azon a napon szeretné kezdeni, amelyen mindig kezdi, tartson 7 napnál rövidebb tablettamentes szünetet.Aki a két javaslat valamelyikét követi, védett marad a terhességgel szemben.
- Aki kihagyott egy tablettát a csomagból, és nem jelentkezik vérzés az első tablettamentes periódusban, előfordulhat, hogy teherbe esett. Fel kell keresnie kezelőorvosát a következő csomag szedésének elkezdése előtt.

Mi a teendő hányás vagy súlyos hasmenés esetén?

Ha valaki a tabletták bevétele után 3-4 órán belül hány, vagy súlyos hasmenése van, fennáll annak a veszélye, hogy a tabletták hatóanyagai nem szívódnak fel teljes mértékben a szervezetébe. Ez a helyzet hasonló ahhoz, mint amikor elfelejtett bevenni egy tablettát. Hányást vagy hasmenést követően vegyen be egy újabb tablettát egy tartalék csomagból, amilyen hamar lehetséges. Ha lehetséges, ezt a tablettaszedést szokásos idejéhez képest 12 órán belül vegye be. Ha ez nem lehetséges vagy a 12 óra már eltelt, a „Mit tegyen, ha elfelejtette bevenni a Lorell-t” pontban lévő utasításokat kell követnie.

A menstruációs ciklus késleltetése:

Bár nem javasolt, lehetséges a menstruációs ciklus (megvonásos vérzés) késleltetése, ha a nő a tablettamentes periódus helyett egy új csomag Lorell szedésével folytatja a második csomag végéig. A második csomag szedése alatt előfordulhat pecsételés (vércseppek vagy foltok) vagy áttöréses vérzés. A szokásos 7 napos tablettamentes periódust követően folytatni kell a szedést egy következő csomag szedésével.

Célszerű az orvostól tanácsot kérni a menstruációs ciklus késleltetésére vonatkozó döntés előtt.

A menstruáció első napjának megváltoztatása:

Aki az utasítások szerint szedi a tablettákat, annak a menstruációja a tablettamentes héten fog kezdődni. Ha meg kell változtatnia ezt a napot, ezt a tablettamentes periódus rövidítésével teheti meg (de soha ne hosszabbítsa meg – 7 nap a maximum). Ha például a menstruációja általában péntekenként kezdődik, és ezt keddre (3 nappal korábban) akarja változtatni, az új csomagot a szokásosnál 3 nappal korábban kell elkezdenie. Ha nagyon lerövidíti a tablettamentes periódust (például 3 napra vagy rövidebbre), előfordulhat, hogy nem jelentkezik vérzés ezeken a napokon. Ezt követően pecsételést (vércseppecskéket vagy foltokat) vagy áttöréses vérzést észlelhet.

Mit tegyen, aki abba akarja hagyni a Lorell szedését?

Bármikor abbahagyható a Lorell szedése. Aki nem kíván teherbe esni, kérje ki kezelőorvosa tanácsát más megbízható, születés-szabályozási módszerekről. Aki teherbe szeretne esni, hagyja abba a Lorell szedését, és várjon ki egy menstruációs ciklust, mielőtt teherbe kíván esni. Így könnyebben ki tudja számítani a szülés várható dátumát.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Lorell is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Aki bármilyen mellékhatást tapasztal, különösen, ha az súlyos vagy tartós, illetve ha bármilyen változást észlel az egészségi állapotában, amiről úgy véli, hogy a Lorell szedésének a következménye, beszéljen kezelőorvosával.

Kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő minden nőnél emelkedett a kockázata a vénák-

ban (véna trombembólia (VTE)) és az artériákban (arteriális trombembólia (ATE)) előforduló vérrögök kialakulásának (lásd a „Tudnivalók a Lorell filmtabletta szedése előtt” című pontot).

Az alábbi mellékhatásokat hozták kapcsolatba a Lorell alkalmazásával.

Gyakori mellékhatások (100-ból 1-10 esetben fordulhat elő):

- depressziós hangulat,
- fejfájás,
- migrén,
- hányinger,
- menstruációs zavarok, rendellenes méhvézés (menstruációk közötti vérzés), emlőfájdalom, emlőfeszülés, fehérfolyás, candida (gombás fertőzés).

Nem gyakori mellékhatások (1000-ból 1-10 esetben fordulhat elő):

- magas vérnyomás, alacsony vérnyomás,
- hányás, hasmenés,
- akne, ekcéma, bőrvizketés, kopaszság,
- emlő megnagyobbodás, csökkent vagy megszűnt libido (csökkent vagy megszűnt szexuális aktivitás), hüvelygyulladás,
- folyadék visszatartás, testsúlyváltozások.

Ritka mellékhatások (10 000-ból 1-10 esetben fordulhat elő):

- túlérzékenység, asztma,
- nagyothallás,
- eritéma multiforme (céltábla alakú vörös kiütések vagy hólyagok), eritéma nodózum (fájdalmas, vöröses bőrcsomók),
- emlőváladékozás,
- a vénákban vagy artériákban kialakuló ártalmas vérrögök, mint például:
 - o a lábszáron vagy lábben (azaz MVT- mélyvénás trombózis),
 - o a tüdőben (azaz TE – tüdőembólia),
 - o szívroham,
 - o szélütés (sztrók),
 - o mini- szélütés vagy átmeneti, szélütésszerű tünetek, amely átmeneti iszkémiás rohamként (TIA-tranziens ischaemiás attack) ismert,
 - o a májban, hasban/belekben, vesében vagy szemben kialakuló vérrögök.Nagyobb lehet a vérrögök kialakulásának valószínűsége, ha fennáll bármilyen más állapot, ami növeli ezt a kockázatot.

Hogyan kell a Lorell-t tárolni?

Legfeljebb 30°C-on tárolandó, a gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. december 14-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mediner Kft.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtablettának referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Yasmin film-coated tablets (Bayer-Schering Pharma AG) volt.

A készítmény hatóanyaga a drospirenon és etinilösztradiol.

A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta orális fogamzásgátlásra javasolt.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítmények drospirenon és etinilösztadiol hatóanyagokat tartalmaznak.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmények a 2006-ban engedélyezett Yasmin® filmtabletta (Bayer) volt.

II.2 Hatóanyagok

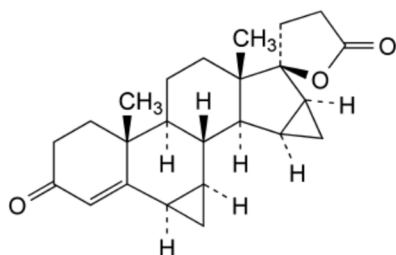
II.2.1 Drospirenon

A drospirenon hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): drospirenon

Kémiai név: (6*R*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,15*S*,16*S*,17*S*)-
1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-
hexadekahidro-10,13-dimetilspiro-[17*H*-diciklopropa-
6,7:15,16]ciclopenta [a]fenantrén-17,2'(5*H*)-furan]-
3,5'(2*H*)-dion

Szerkezet:



Fehér vagy csaknem fehér vagy enyhén sárgás kristályos por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, diklórmétánban bőségesen oldódik, metanolban oldódik, etanolban (96 %) mérsékelten oldódik.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz a gyártás-specifikus oldószer maradék, a maradék katalizátor, az újvizsgálati idő és a csomagolás vonatkozásában.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia- anyagokat a termékgyártó megfelelően jellemezte. A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

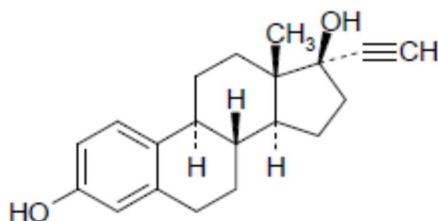
II.2.2 Etinilösztadiol

Az etinilösztadiol hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): etinilösztadiol

Kémiai név: (8S,9S,13S,14S,17S)-17-ethinil-13-metil-
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahidro-6H-
ciklopenta[a]fenantrén-3,17-diol

Szerkezet:



Fehér vagy enyhén sárgás-fehér, kristályos por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, etanolban bőségesen oldódik.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak gyártás-specifikus oldószer maradékra, újravizsgálati időre és a csomagolásra, illetve gyártás-specifikus oldószer maradékra és csomagolásra. A készítménygyártó további kiegészítő követelményt alkalmaz a részecskeméret-eloszlásra vonatkozóan.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártók által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítése-

kor alkalmazott referencia- anyagokat a termékgyártó megfelelően jellemezte. A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A hatóanyag-gyártó stabilitási vizsgálatokat nyújtott be a hatóanyag újravizsgálati idejére vonatkozóan, mely során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás GMP-nek megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.2.3 Gyógyszerkészítmény

A termék külleme: sárga, kerek filmtabletta. Csomagolása: PVC/PVdC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló filmtabletta kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: laktózmohidrát, kukoricakeményítő, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kroszpovidon (A és B típusú), povidon K-30, poliszorbát 80, magnézium-sztearát. A filmbevonat részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum és sárga vas-oxid (E172) összetevőket tartalmaz.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás, amely tartalmazza a gyártásközi vizsgálatokat is, megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelőse bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylataikat benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejárati időt. A készítmény legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.2.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A drospirenon és etinilösztadiol nem-klinikai – farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai – tulajdonságai jól ismertek. Mindkét hatóanyag széleskörűen használatos. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez a kérelmező további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatokat nem végzett. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta kombinált orális fogamzásgátló készítmény etinilösztadiol és a progesztogén drospirenon hatóanyaggal. Terápiás adagban a drospirenonnak antiandrogén és enyhe antimineralokortikoid tulajdonságai is vannak. Ösztrogén, glükokortikoid és antiglükokortikoid hatása nincs. Ez a drospirenonnak a természetes progeszteron hormonhoz hasonló farmakológiai profilt kölcsönöz.

Az etinilösztadiol nagy aktivitású ösztrogén, mind *in vitro*, mind *in vivo* a természetes endogén hormonhoz, a 17 β -ösztadiolhoz hasonló affinitással kötődik az ösztrogén receptorokhoz és azzal azonos hatást fejt ki a target-szövetekben.

A kombinált készítmény elsődleges hatása a gonadotrop hormonelválasztás gátlásával az ovuláció gátlása. Ezen kívül módosítja a cervix nyálkahártyát és az endometriumot, gátolva a spermák bejutását az uterusba, valamint az implantációt.

III.3 Farmakokinetika

A szájon át bevett drospirenon gyorsan és csaknem teljesen felszívódik. Majmokban végzett vizsgálatok szerint ismételt adás esetén a nem metabolizálódott drospirenon plazma szintje 711 $\pm$ 213 ng/ml.

Humán vizsgálatokban a drospirenon gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A szérumszint lineárisan változik a dózissal 1–10 mg dózistartományban. Az egyensúlyi szérumszint kb. 7 nap után alakul ki. Két fázisban ürül. 95-97%-ban kötődik a szérumfehérjékhez.

Intravénás vagy orális adás után a drospirenon nagymértékben metabolizálódik főleg P450 rendszertől független úton. A metabolitok inaktívak.

A szervezetből két fázisban ürül, nem metabolizált formában csak nyomokban.

Az etinilösztadiol orális adás után teljes mértékben felszívódik. A maximális plazmakoncentráció fajtól függően 0,25 – 1 órán belül alakul ki, a maximális plazma koncentráció 1 – 3 ng/ml. Az AUC érték 1,3 ng/ml h (nyúl) – 75 ng/ml h (kutya). Az abszolút biohasznosulás a first-pass metabolizmus miatt kismértékű (0,3 – 9 %). Kinetikája három-kompartmentes modellnek felel meg. A megoszlási térfogat nőstényekben kb. kétszeres a hímekben mért értéknek.

Emberben és patkányban elsősorban 2- hidroxilezés útján metabolizálódik a CYP3A4 enzim hatására.

A clearance mértéke valamennyi vizsgált fajban nagymértékű. Glukuronid és szulfát származékok formájában a vizelettel és széklettel ürül.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Az etinilösztadiol és progesztogének metabolizmusát fokozó enzimindukáló készítmények, pl. rifampicin, antikonvulzív gyógyszerek, Hypericum perforatum stb., csökkentik a fogamzásgátló aktivitást.

III. 4 Toxikológia

A hatóanyagokra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

Irodalmi adatok szerint a drospirenon LD₅₀-értéke intragasztrális vagy orális adás esetén 500-2500 mg/kg (egér, patkány), >250 mg/kg (kutya). Az etinilösztadiol LD₅₀ értéke orális adás esetén 950, 960 mg/kg (egér, kutya).

Ismételt adás esetén a farmakológiai hatással összefüggő – szinergikus - elváltozásokat tapasztaltak egérben, patkányban és majomban. Szerv toxicitást nem észleltek.

Az antiandrogén hatás következtében a hím magzatok feminizációja, kis mértékben a nőstény magzatok virilizációja figyelhető meg patkányokban

In vitro sem a vizsgált szteroidok, sem feltételezett metabolitjaik nem mutattak mutagén vagy genotoxikus hatást.

A drospirenon egérben és patkányban végzett 2 éves vizsgálatban nem mutatott kancerogén hatást.

A gyógyszerkombináció adása fokozza a hipofízis-adenomák és emlőtumorerőfordulási arányát, patkányokban a máj-adenomák számát is. Az utóbbiért, valamint az uterusztumorerőfordulásának növekedéséért az etinilösztadiol a felelős.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a drospirenon és etinilösztadiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta orális fogamzásgátlásra javasolt.

A beadvány referens gyógyszerrel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A szájon át bevett drospirenon gyorsan és csaknem teljesen felszívódik. A kb. 38 ng/ml-es maximális hatóanyag szérumszintet az egyszeri dózis bevitelét követően kb. 1-2 óra múlva éri el. A biohasznosulás 76-85% között van. Egyidejűleg történő táplálékbevitel nem befolyásolja a drospirenon biohasznosulását.

Szájon át történő alkalmazást követően a drospirenon szérumszintje 31 órás felezési idővel csökken. A drospirenon a szérumszintjéhez kötődik, nem kötődik sem a nemi hormon megkötő globulinhoz (SHBG), sem a kortikoid megkötő globulinhoz (CBG). A teljes szérumszint-hatóanyag-koncentrációknak csak 3-5%-a van jelen szabad szteroid formában. Az etinilösztadiol által kiváltott SHBG növekedés nem befolyásolja a drospirenon szérumszintjéhez való kötődését. A drospirenon átlagos látszólagos megoszlási térfogata $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

A szájon át alkalmazott etinilösztadiol gyorsan és tökéletesen felszívódik. A kb. 33 pg/ml plazma csúcskoncentráció az egyszeri orális beadást követően 1-2 órán belül alakul ki. A preszisztémás konjugáció eredményeképpen az abszolút biohasznosulás és a first-pass metabolizmus megközelítőleg 60%. Egyidejű táplálékbevitel a vizsgált alanyok körülbelül 25%-ában csökkentette az etinilösztadiol biohasznosulását, míg másokban nem volt megfigyelhető változás.

A szérumban az etinilösztadiol-szintek két fázisban csökkennek, a terminális diszpozíciós fázist körülbelül 24 órás felezési idő jellemzi. Az etinilösztadiol nagymértékben, de nem specifikusan kötődik a szérumalbuminhoz (körülbelül 98,5%-ban), és az SHBG (nemi hormon-kötő globulin), valamint a kortikoid kötő globulin (CBG) szérumszintjének emelkedését indukálja. 5 l/kg-os látszólagos megoszlási térfogatot mutattak ki.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A vizsgálat modellje: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú, kétperiódusú keresztezett, éhgyomri vizsgálat, megfelelő kimosási periódussal, egészséges felnőtt önkéntesekben.

A referens készítmény a Yasmin film-coated tablets (Bayer-Schering Pharma AG) volt.

A hatóanyagokat a plazmában validált HPLC/MS–MS eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_{0-t} , C_{max} ;
- másodlagos paraméterek: MRT, T_{max} , $T_{1/2}$, k_{el} .

A T_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták majd kiszámolták, a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha az AUC_{0-t} , C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80.00 - 125.00% intervallumba estek.

Eredmények

Etinilösztadiol

<i>Farmakokinetikai paraméter</i>	<i>Arány</i>	<i>Konfidencia-intervallum</i>
AUC_{0-t} (pg*h/ml)	104,67 %	101,34 – 108,10%
C_{max} (pg/ml)	101,12%	98,08 – 104,26%

Drospirenon

<i>Farmakokinetikai paraméter</i>	<i>Arány</i>	<i>Konfidencia-intervallum</i>
AUC_{0-t} (pg*h/ml)	105,05%	103,02 – 107,12%
C_{max} (pg/ml)	101,03%	96,14 – 106,18%

Az eredmények bizonyítják a teszt- és referens készítmény egyenértékűségét a vizsgálat körülményei között.

A vizsgálat során új nem várt mellékhatás nem jelentkezett.

IV.3 Farmakodinámia

A drospirenon és etinilösztadiol hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Vénás thromboembolia. Artériás thromboembolia. Emlőrák. Jó- és rosszindulatú májdaganat. Májfunkciós zavarok. Hasnyálmirigy-gyulladás. Vérnyomás-emelkedés. Örökletes angioödémára gyakorolt hatás.
Fontos lehetséges kockázatok	Méhnyakrák. Endogén depresszió rosszabbodása. Crohn betegség, colitis ulcerosa. Inzulin rezisztencia. Hyperkalémia.
Hiányzó információk	Nincs.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) nem ele-

gendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához.

A kombinált hormonális fogamzásgátlók (CHC – combined hormonal contraceptive) Európai Unió-szintű felülvizsgálatának eredményeként (a 2001/83/EK irányelv 31. cikkely szerinti eljárás) az EMA Emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottsága (CHMP) javaslata alapján a Bizottság a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazásához kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések bevezetését írta elő a thromboembólia kialakulása kockázatának csökkentése érdekében. Ezek a következők:

- kérdőív a gyógyszert rendelők részére.
- Tájékoztató kártya nők számára.
- Kérdések és Válaszok.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Jelenleg a drospirenon és etinilösztadiol tartalmú kombinációkra a jogosultaknak nem kell benyújtania a jelentést.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta (Mediner Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető referens Yasmin filmtablettával (Bayer-Schering Pharma AG) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a drospirenon és etinilösztadiol fix kombinációjának (rendre 3 mg és 0,03 mg) generikus készítménye. A kért javallat: fogamzásgátlás.

A kérelmező a Lorell 3 mg/0,03 mg filmtabletta bioegyenértékűségét forgalomban lévő referens gyógyszerrel bizonyította. A referens készítmény a Yasmin film-coated tablets (Bayer-Schering Pharma AG) volt.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

A drospirenonra, az etinilösztadiolra és kombinációikra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: