



**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](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu), Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

## **Nyilvános Értékelő Jelentés**

**Gyógyszernév:**

**Noriel**

**2 mg/0,03 mg filmtabletta**

**(dienogeszt/etinilösztadiol)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mediner Kft.**

**Kelt: 2017. március 10.**

## TARTALOM

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....</b>                                                                 | <b>3</b>  |
| <b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....</b>                                                                                             | <b>21</b> |
| I. Bevezetés .....                                                                                                              | 22        |
| II. Minőségi szempontok                                                                                                         |           |
| II.1 Bevezetés .....                                                                                                            | 23        |
| II.2 Hatóanyagok                                                                                                                |           |
| II.2.1 <u>Dienogeszt</u> .....                                                                                                  | 23        |
| II.2.2 <u>Etinilösztadiol</u> .....                                                                                             | 24        |
| II.3 Gyógyszerkészítmény .....                                                                                                  | 25        |
| II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése .....                                                       | 26        |
| III. Nem-klinikai szempontok                                                                                                    |           |
| III.1 Bevezetés .....                                                                                                           | 27        |
| III.2 Farmakológia .....                                                                                                        | 27        |
| III.3 Farmakokinetika .....                                                                                                     | 27        |
| III.4 Toxikológia .....                                                                                                         | 28        |
| III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....                                                                                  | 29        |
| III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                              | 29        |
| IV. Klinikai szempontok                                                                                                         |           |
| IV.1 Bevezetés .....                                                                                                            | 30        |
| IV.2 Farmakokinetika                                                                                                            |           |
| IV.2.1 Irodalmi adatok .....                                                                                                    | 30        |
| IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat .....                                                                                       | 31        |
| IV.3 Farmakodinámia .....                                                                                                       | 32        |
| IV.4 Klinikai hatásosság .....                                                                                                  | 32        |
| IV.5 Klinikai biztonságosság .....                                                                                              | 32        |
| IV.6 Farmakovigilancia                                                                                                          |           |
| IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása .....                                                                        | 33        |
| IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....                                                                                              | 33        |
| IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....                                                                           | 33        |
| IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                                   | 34        |
| V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat                                                           |           |
| V.1 Összefoglalás .....                                                                                                         | 35        |
| V.2 Osztályozás .....                                                                                                           | 35        |
| V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....                                                              | 35        |
| <b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL-<br/>VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b> |           |

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Noriel 2 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 dienogeszt és az etinilösztadiol. 2,0 mg dienogesztet és 0,03 mg etinilösztadiolt tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő és povidon;
- filmbevonat: aquarius bevonat, amely a következőket tartalmazza: hipromellóz 2910, makrogol és titán-dioxid.

A Noriel filmtabletta (a továbbiakban: Noriel) fehér, kerek, mindkét oldalán domború, buboréksomagolásban és dobozban kerül forgalomba.

A Noriel hormonális fogamzásgátló tabletták nők számára (más néven kombinált, szájon át szedett fogamzásgátló). Progeszteront (dienogeszt) és ösztrogént (etinilösztadiol) tartalmaz.

Azoknál a nőknél, akiknél a férfi nemi hormonok (úgynevezett androgének) túlzott hatása akné okoz, a Noriel enyhíti ezt az állapotot, amit klinikai vizsgálatok is igazoltak.

A Noriel a következő esetekben alkalmazható:

- terhesség megelőzésére,
- enyhe vagy közepesen súlyos akné kezelésére olyan nőknél, akik esetében nincs ellenjavallata a szájon át szedett fogamzásgátlók alkalmazásának, és akiknél az előző helyi kezelések sikertelennek bizonyultak.

### Tudnivalók a Noriel szedése előtt

#### *Általános megjegyzések*

A Noriel alkalmazásának megkezdése előtt olvassa el a vérrögökkel kapcsolatos információt. Különösen fontos elolvasnia a vérrögök képződésére utaló tüneteket.

#### *Ki ne szedje a Noriel-t?*

Ne szedje a Noriel-t, akinél az alább felsorolt állapotok valamelyike fennáll. Az állapotról tájékoztassa a kezelőorvosát, akivel megbeszéli, hogy melyik más fogamzásgátló módszer lenne megfelelőbb. Ezek az állapotok a következők, tehát ne szedje a Noriel-t:

- aki allergiás az etinilösztadiolra, dienogesztre, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinek vérrög van (vagy valaha volt) a lábszáranak (mélyvénás trombózis, MVT), tüdejének (tüdőembólia, TE) vagy más szervének a vérierében;

- akinek tudomása van arról, hogy véralvadási zavarban szenved – például protein C-hiány, protein S-hiány, antithrombin III-hiány, Faktor V Leiden mutáció vagy antifosfolipid antitestek;
- akinél műtéti beavatkozást szükséges végezni vagy hosszú ideig fekvőbeteg;
- 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, amelyek fokozhatják az artériás vérrögök kialakulásának kockázatát:
  - o súlyos cukorbetegség, amely érkárosodással jár,
  - o nagyon magas vérnyomás,
  - o nagyon magas vérsírszint (koleszterin vagy triglicerid),
  - o hiperhomociszteinémia néven ismert állapot;
- akinek „aurával járó migrén” típusú migrénje van (vagy valaha volt);
- aki dohányzik;
- akinek a zsírsanyagcsere súlyos zavarát előidéző hasnyálmirigy-gyulladása volt vagy van jelenleg;
- akinek májbetegsége van (vagy volt korábban) és a májműködés értékei még nem álltak helyre teljesen (ugyanaz érvényes, ha Dubin-Johnson és Rotor szindrómája van);
- akinek (akár jóindulatú, akár rosszindulatú) májdaganata van (vagy volt korábban);
- akinek bármilyen daganata van, volt vagy ezt feltételezték (pl. emlődaganat vagy endometrium-daganat), amelyeket a nemi hormonok befolyásolhatnak;
- akinek tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzése van;
- akinek nem jelentkezik a havi vérzése és ennek okát még nem tisztázták.

#### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A Noriel szedése előtt beszélni kell a kezelőorvossal. Akinél a Noriel szedése alatt fordul elő először a fenti „Ne szedje a Noriel-t” pontban felsorolt bármelyik betegség vagy állapot, hagyja abba a Noriel filmtabletta szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Sürgősen forduljon orvoshoz, aki vérrögre utaló tünetet észlel, ami azt jelentheti, hogy vérrög képződött a lábszárában (azaz mélyvénás trombózis), a tüdejében (azaz tüdőembólia), szívroham vagy szélütése van (lásd a „Vérrögök (trombózis)” című pontot).

*Tájékoztassa kezelőorvosát, akire az alábbi állapotok bármelyike érvényes* (Ha ez az állapot a Noriel filmtabletta alkalmazása során alakul ki vagy súlyosbodik, akkor erről kell tájékoztatnia a kezelőorvost):

- aki Ön Crohn-betegségben vagy kólitisz ulcerózában szenved (idült gyulladásos bélbetegség)
- aki szisztémás lupusz eritematózusban szenved (SLE - egy olyan betegség, ami a természetes védekezőképességét befolyásolja);
- aki hemolitikus urémiás szindrómában szenved (HUS – egy olyan véralvadási zavar, ami veseelégtelenséget okoz);
- aki sarlósejtes vérszegénységben szenved (a vörösvérsejtek örökletes betegsége);

- akinek emelkedett a vérzsírszintje (hipertrigliceridémia), vagy a családi kórtörténetében szerepel ilyen állapot. A hipertrigliceridémiát összefüggésbe hozták a pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás) kialakulásának emelkedett kockázatával;
- akinél műtéti beavatkozást szükséges végezni, vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a „Vérrögök” pontot);
- aki nemrégiben szült, annál fokozott a vérrögök kialakulásának kockázata. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szülés után mennyi idő elteltével kezdheti meg a Noriel szedését;
- akinél a bőr alatt lévő vénák gyulladása áll fent (felszínes tromboflebitisz);
- akinek visszértágulatai vannak.

### Vérrögök

A kombinált hormonális fogamzásgátlók, mint például a Noriel alkalmazása növeli a vérrögök kialakulásának kockázatát ahhoz képest, mintha nem használna 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.

Hangsúlyozni kell azonban, hogy a Noriel 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        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <p>Az egyik lábszár duzzanata vagy a lábszárban vagy lábon található véna mentén lévő duzzanat, különösen akkor, ha az alábbiak társulnak hozzá:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- a lábszár fájdalma vagy érzékenysége, ami lehet, hogy csak állás vagy járás közben érezhető,</li><li>- az érintett lábszár melegebbé válik,</li><li>- a lábszár bőrszínének megváltozása, pl. elhalványul, vörös vagy kék lesz.</li></ul> | Mélyvénás trombózis |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Hirtelen jelentkező, megmagyarázhatatlan légszomj vagy szapora légzés;</li><li>- hirtelen jelentkező köhögés, amelynek nincs egyértelmű kiváltó oka, és amelynek során vért köhöghet fel;</li><li>- éles mellkasi fájdalom, ami mély belégzésre fokozódik;</li><li>- súlyos szédülékenység vagy szédülés;</li><li>- szapora vagy rendszertelen szívverés</li></ul>                             | Tüdőembólia         |

| Tünet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mire utalhat                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- súlyos hasfájás.</li> </ul> <p>Az is beszéljen kezelőorvosával, aki nem biztos a fentieket illetően, mivel ezeknek a tüneteknek egy része, mint például a köhögés vagy légszomj, összekeverhető enyhébb kórállapotok tüneteivel is, úgymint a légúti fertőzésével (pl. „közönséges megfázás”).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                             |
| <p>A következő tünetek leggyakrabban az egyik szemben jelentkeznek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- azonnali látásvesztés vagy</li> <li>- fájdalommentesen kialakuló homályos látás, ami látásvesztésig romolhat</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Retinális véna trombózis (vérrög a szemben) |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mellkasi fájdalom, kellemetlenség, nyomás, nehézség;</li> <li>- a mellkas, a kar vagy a szegycsont alatti terület összenyomásának érzése vagy teltségérzés;</li> <li>- teltségérzés, emésztési zavar vagy fulladásérzés;</li> <li>- a hátba, állkapocsba, torokba, karba vagy hasba sugárzó, a felső testfelet érintő kellemetlenségérzés;</li> <li>- verejtékezés, émelygés, hányás vagy szédülés;</li> <li>- rendkívüli gyengeség, nyugtalanság vagy légszomj;</li> <li>- szapora vagy rendszertelen szívverés.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    | Szívroham                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Az arc, kar vagy lábszár, különösen a test egyik felén hirtelen kialakuló gyengesége vagy zsibbadása;</li> <li>- hirtelen kialakuló zavartság, beszéd- vagy beszédértési zavar;</li> <li>- az egyik vagy mindkét szemet érintő hirtelen kialakuló látászavar;</li> <li>- hirtelen kialakuló járásprobléma, szédülés, egyensúly- vagy koordinációs zavar;</li> <li>- hirtelen kialakuló, súlyos vagy elhúzódó, ismeretlen okból fennálló fejfájás</li> <li>- eszméletvesztés vagy ájulás görcsrohammal vagy anélkül.</li> </ul> <p>Néha a szélütés tünetei akár rövid ideig is fennállhatnak, amit azonnali és teljes felépülés követ, de ettől függetlenül sürgősen orvoshoz kell fordulni, mivel fennállhat a kockázata egy újabb szélütés kialakulásának.</p> | Szélütés (sztrók)                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duzzanat és a végtag enyhén kékes elszíneződése;</li> <li>- súlyos hasfájás (akut has).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Más vérereket elzáró vérrögök               |

A vérrögök lehetnek vénás, vagy artériás vérrögök.

#### *Vénás vérrögök*

Milyen következményekkel járhat, ha vérrög alakul ki valamelyik vénában?

- A kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazását összefüggésbe hozták a vénákban kialakuló vérrögök (vénás trombózis) emelkedett kockázatával. Ugyanakkor ezek a

mellékhatások ritkák. Leggyakrabban a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazásának első évében alakulnak ki.

- Ha a lábszár vagy a 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 kialakulhatnak vérrögök más szervek vénáiban is, mint például a szemben (retinális véna trombózisa).

Mikor a legnagyobb a vénás vérrögök kialakulásának kockázata?

A vénás vérrögök kialakulásának kockázata a kombinált hormonális fogamzásgátló kezdeti alkalmazásának első évében a legmagasabb. A kockázat akkor is magasabb, ha egy 4 hetes vagy annál 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 marad annál, mint ha valaki nem szedne semmilyen kombinált hormonális fogamzásgátlót.

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

Mi a kockázata a vénás vérrögök kialakulásának?

Ez a kockázat a kezelt személy VTE-vel kapcsolatos természetes kockázatától, valamint az általa alkalmazott kombinált hormonális fogamzásgátló típusától függ.

A Noriel alkalmazása mellett a lábszárban vagy a tüdőben (MVT vagy TE) kialakuló vérrögök összesített kockázata alacsony.

- Semmilyen kombinált hormonális fogamzásgátlót nem alkalmazó, illetve nem terhes 10 000 nő közül hozzávetőlegesen 2 nőnél alakul ki vérrög egy év alatt.
- Levonorgesztrelt vagy noretiszteront, illetve norgesztimátot tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő 10 000 nő közül hozzávetőlegesen 5-7 nőnél alakul ki vérrög egy év alatt.
- Még nem ismert, hogy a Noriel alkalmazása mellett a vérrögök kialakulásának kockázata hogyan viszonyul a levonorgesztrelt tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlókéhoz.

Mindez táblázatosan bemutatva:

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

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| A Noriel-t alkalmazó nők | Még nem ismert |
|--------------------------|----------------|

A vérrögök kialakulásának kockázata az adott személy kórtörténetének függvényében változhat.

A vénás vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezők

A Noriel alkalmazása mellett kialakuló vérrögök kockázata alacsony, de bizonyos állapotok emelik ezt a kockázatot. Magasabb a kockázat, ha a Noriel-t szedő személy:

- nagyon túlsúlyos (a testtömegindexe, avagy a BMI-je 30 kg/m<sup>2</sup> felett van);
- valamelyik közvetlen családtagjának fiatal korában (pl. 50 éves életkor előtt) vérrög alakult ki a lábszárában, tüdejében vagy más szervében. Ebben az esetben örökletes véralvadási zavara lehet;
- ha nála műtéti beavatkozást szükséges végezni, vagy valamilyen sérülés vagy betegség miatt hosszabb ideig fekvőbeteg, illetve ha a lábszára gipszkötésben van. Lehet, hogy abba kell hagynia a Noriel alkalmazását a műtét előtt néhány héttel, vagy amíg kevésbé mozgékony. Ha abba kell hagynia a Noriel alkalmazását, akkor meg kell kérdezni a kezelőorvost, hogy mikor kezdheti el újra;
- az életkor előrehaladtával (különösen 35 éves életkor felett);
- ha néhány héten belül gyermeket szült.

A vérrögök kialakulásának kockázata annál jobban emelkedik, minél több ilyen állapottal rendelkezik a Noriel-t szedő személy.

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

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a fenti állapotokról, még akkor is, ha a beteg nem biztos bennük. Kezelőorvosa eldöntheti, hogy abba kell-e hagyni a Noriel alkalmazását.

Ha a fenti állapotok bármelyike változik a Noriel alkalmazása során, például egy közeli családtagnál ismeretlen okból trombózis alakul ki, vagy a beteg 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 tényezők

Fontos megjegyezni, hogy a Noriel 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 Noriel, javasolt, hogy szokjon le a dohányzásról. Ha nem tud leszokni a dohányzásról és 35 évesnél idősebb, akkor kezelőorvosa más típusú fogamzásgátló alkalmazását is javasolhatja;
- aki túlsúlyos;
- 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 a szélütés kockázata;
- akinek vagy valamelyik közvetlen családtagjának magas a vérzsírszintje (koleszterin vagy triglicerid);
- akinek migrénes fejfájása szokott lenni, különösen akkor, ha aurával járó migrénről van szó;
- akinek valamilyen szívproblémája van (szívbillentyű-rendellenesség, pitvarremegésnek nevezett ritmuszavar);
- 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 Noriel alkalmazása során a fenti állapotok bármelyike változik, például ha a személy dohányozni kezd, sokat hízik, vagy egy közeli családtagnál ismeretlen okból trombózis alakul ki, tájékoztatni kell a kezelőorvost.

*Azonnal hagyja abba a Noriel filmtabletta szedését:*

- aki terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet;
- akinél visszérgyulladás vagy vérrögzépződés jelei mutatkoznak (lásd a „Vérrögök” című pontot);
- akinek a vérnyomása állandóan 140/90 Hgmm fölé emelkedik (kezelőorvosa engedélyezheti, hogy ismét szedje a fogamzásgátló tablettát, amint a vérnyomása a vérnyomáscsökkentő kezelés hatására normalizálódik);
- akinél műtétet terveznek (a fogamzásgátló tablettát szedését legalább 4 héttel a tervezett operáció előtt abba kell hagynia), vagy tartós mozgáskorlátozottság esetén (lásd még a „Vérrögök” című pontot);
- akinél először fordul elő migrén vagy migrénje súlyosbodását észleli;
- aki szokatlan, gyakori, súlyos vagy tartós fejfájást tapasztal, amely hirtelen kezdődik, az úgynevezett aura jeleivel (érzékelési-, észlelési- és/vagy mozgászavarok formájában);
- aki erős fájdalmat érez a has felső részében (lásd „A fogamzásgátló tabletták és a rákbetegség” című pontot);
- akinek besárgul a bőre vagy a szeme fehérje, a vizelete barna, széklete pedig nagyon világos színű lesz (a betegség neve a sárgaság), vagy ha az egész testfelületén viszket a bőre;
- aki cukorbeteg (diabétesz mellitusz) és a vércukorszintje hirtelen megemelkedik;
- aki egy, a vérfesték-képződést érintő betegségben (úgynevezett porfíria) szenved, és ez a Noriel szedése alatt ismét jelentkezik.

*Kezelőorvosa szoros megfigyelés alatt fogja tartani azt,*

- akinek szív- vagy vesebetegsége van;
- aki hajlamos a visszérgyulladásra (flebitisz) vagy nagyfokú visszértágulata van;

- aki a kéz-/lábfejek keringési betegségében szenved;
- akinek a vérnyomása 140/90 Hgmm felett van;
- akinek már voltak zsíryanycsere-zavarai;
- akinek sarlósejtes vérszegénysége van (egy, a vörösvérsejteket érintő, örökletes betegség);
- akinek már volt májbetegsége;
- aki már szenvedett epehólyag-betegségben;
- akinek migrénje van;
- aki depresszióban szenved;
- aki cukorbeteg (diabétesz mellitusz) vagy a szervezete csökkent mértékben képes feldolgozni a cukrot (csökkent glükóz-tolerancia). A cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer adagját esetleg meg kell változtatni, amíg szedi a Noriel-t;
- aki dohányzik (lásd a „Vérrögök” című pontot);
- aki epilepsziában szenved. Amennyiben a Noriel szedése alatt gyakrabban fordulnak elő epilepsziás rohamok, meg kell fontolni egy másik fogamzásgátló módszer alkalmazását;
- aki mozgásszervi zavarokban szenved, amelyek elsősorban az arcon, a lábokban és a kezen jelentkező gyors, rángatózó mozgással járnak együtt, amit „vitustáncnak” is neveznek (Sydenhams chorea);
- aki idült bélgyulladásban szenved (Crohn betegség, kolitisz ulceróza);
- aki a vér vesekárosodást okozó betegségében szenved (hemolitikus, urémiás szindróma);
- aki a méhizomzat jóindulatú daganatában (uterusz mióma) szenved;
- akinek bizonyos típusú halláskárosodása van (otoszklerózis);
- aki tartósan korlátozott a mozgásban (lásd a „Vérrögök” című pontot);
- aki túlsúlyos;
- aki bizonyos immunrendszeri betegségben (szisztémás lúpusz eritematózus) szenved;
- aki 40 éves vagy idősebb.

#### *A fogamzásgátló tabletták és a rákbetegség*

A fogamzásgátló tablettát szedő nőknél enyhén emelkedett az emlődaganatok kialakulásának kockázata, azokhoz a hasonló korú nőkhöz képest, akik nem szednek fogamzásgátló tablettát. A kockázat fokozatosan csökken a fogamzásgátló szedésének abbahagyását követően és 10 év múlva már nem lehet különbséget tenni ebben a tekintetben az egykor fogamzásgátlót szedő, illetve nem szedő, hasonló korú nők között.

Mivel az emlőrák a 40 év alatti nőknél ritka, az emlőrákos esetek számában bekövetkezett növekedés az aktuálisan vagy korábban fogamzásgátlókat szedők körében kicsi az emlőrák általános kockázatához viszonyítva.

Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy azoknál a nőknél, akiknél a méhnyak – egyféle nemi úton átvihető – vírusfertőzése (humán papillómavírus) áll fenn, a hormonális fogamzásgátlók tartós alkalmazása kockázatot jelent a méhnyakrák kialakulása tekintetében. Azonban máig nem tisztázott, hogy ezt milyen mértékben befolyásolják egyéb tényezők (pl. a szexuális partnerek száma, vagy a mechanikus fogamzásgátlók alkalmazása).

Nagyon ritkán jóindulatú (nem rákos), de veszélyes májdaganatok fejlődhetnek ki. Ezek a daganatok életveszélyes hasúri vérzéseket okozhatnak. Azonnal kérjen orvosi segítséget, aki hirtelen jelentkező, nagyfokú hasi fájdalmat tapasztal. A vizsgálatok a fogamzásgátlót tartósan szedő nők körében a májdaganatok fokozott kockázatát mutatták ki, ez a betegség azonban rendkívül ritka.

## *Egyéb betegségek*

### *Magas vérnyomás*

A fogamzásgátló tabletták alkalmazásával kapcsolatosan magas vérnyomás kialakulásáról számoltak be, ami gyakrabban jelentkezik idősebb nőknél, és tartós alkalmazás esetén. A magas vérnyomás előfordulási gyakorisága a gyógyszer progeszterontartalmával arányosan nő. Másik fogamzásgátló módszert kell választani, ha a beteg magas vérnyomás által okozott betegségekben vagy bizonyos vesebetegségekben szenved.

### *Pigmentfoltok*

Sárgásbarnás pigmentált foltok (kloazma) esetenként előfordulhatnak a bőrön, különösen azoknál a nőknél, akiknek kórtörténetében terhességi foltok jelentkezése szerepel. Az erre hajlamos nőknek a fogamzásgátló szedése során kerülniük kell a napfény vagy az ultraibolya sugárzás (pl. mesterséges barnítás) hatásait.

### *Örökletes angioödéma (vizenyős duzzanat)*

Aki örökletes angioödémában szenved, az ösztrogéntartalmú gyógyszerek kiválthatják vagy súlyosbíthatják az angioödéma tüneteit. Azonnal forduljon kezelőorvosához, aki az angioödéma olyan tüneteit tapasztalja, mint az arc, a nyelv vizenyős duzzanata és/vagy bőrküütések, és/vagy nyelési nehézség vagy nehézlégzéssel jelentkező bőrküütés.

### *Rendszertelen vérzések (menstruációk közötti vérzések)*

A fogamzásgátló tablettát alkalmazóknál rendszertelen (áttöréses vagy pecsételő) vérzésről számoltak be a terápia első hónapjaiban. Forduljon kezelőorvosához, akinél a rendszertelen vérzések 3 hónapnál tovább tartanak, vagy ha a vérzés a rendszeres menstruáció után újra jelentkezik.

Előfordulhat, hogy a tablettamentes időszakban nincs megvonásos vérzés. Aki a Noriel-t előírás szerint szedte, annál a terhesség valószínűtlen. Ha azonban a fogamzásgátló tablettát nem az előírások szerint alkalmazta az első kimaradt megvonásos vérzés előtt, vagy ha két egymást követő ciklus alatt nem jelentkezik megvonásos vérzés, a terhesség bekövetkezhetett. A Noriel további szedése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét.

A fogamzásgátló tabletták szedésének leállítása után beletelhet némi időbe, amíg a normál ciklus helyreáll.

### *Csökkent hatásosság*

A fogamzásgátló tabletták hatásosságát csökkentheti, ha a beteg elfelejti bevenni a tablettát, ha hány, bélbetegsége, nagyfokú hasmenése van, vagy ha egyidejűleg más gyógyszereket is szed.

Aki egyidejűleg közönséges orbáncfüvet tartalmazó gyógyszert szed, annak kiegészítő, mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszert) is kell használnia (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Noriel filmtabletta” pontot).

### *Orvosi tanácsadás/kivizsgálás*

A Noriel szedésének elkezdése előtt kezelőorvosa részletesen kikérdezi a beteget a kórtörténetéről, beleértve a családi kórelőzményt is. Alapvető általános és nőgyógyászati vizsgálatot fog elvégezni, amibe beletartozik az emlők vizsgálata és a méhnyak-kenet. A terhességet ki kell zárni. Annál, aki fogamzásgátló tablettát szed, ezeket a vizsgálatokat rendszeresen meg kell ismételni. Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg dohányzik, vagy egyéb gyógyszereket is kap.

A Noriel nem nyújt védelmet a HIV-fertőzéssel vagy más nemi úton terjedő betegségekkel szemben.

### *Egyéb gyógyszerek és a Noriel*

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Bizonyos gyógyszerek csökkenthetik a Noriel fogamzásgátló hatását és/vagy áttöréses vérzést okozhatnak:

- a bélmozgásokat növelő gyógyszerek (pl. metoklopramid);
- az epilepszia kezelésében alkalmazott gyógyszerek, például a hidantoinok, vagy fenitoin, barbiturátok, barbexaklon, primidon, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramat és felbamát;
- tuberkulózis kezelésére használatos egyes antibiotikumok (például a rifampicin), vagy gombafertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok (pl. grizeofulvin);
- HIV és hepatitisz C fertőzés kezelésében alkalmazott bizonyos gyógyszerek (úgynevezett proteáz gátlók és nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók, mint a ritonavir, nevirapin, efavirenz);
- narkolepszia, illetve idegrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (modafinil);
- közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó, növényi eredetű gyógyszerek.

Akit a fentiekben felsorolt gyógyszerek bármelyikével kezelnek, annak a Noriel mellett mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszer) is kell használnia. A fenti gyógyszerek némelyikével ezeket a kiegészítő fogamzásgátló eljárásokat a gyógyszer szedésével egy időben, illetve annak leállítása után még 7-28 napig kell alkalmazni, attól függően, hogy a beteg milyen készítményeket szedett.

Akinek a mechanikus fogamzásgátlást az aktuális csomagban lévő tabletták beszedése után is kell alkalmaznia, annak a 7 napos szünet nélkül kell elkezdenie a következő Noriel csomagot. Amennyiben a fenti gyógyszerek bármelyikével végzett, tartós kezelésre van szüksége, beszélje meg orvosával az átállást egy nem hormonális fogamzásgátló módszerre.

Az alábbi gyógyszerek és a Noriel egyidejű alkalmazása növelheti a mellékhatások kockázatát:

- paracetamol (fájdalom- és lázcsillapításra alkalmazott gyógyszer),
- aszkorbinsav (C vitamin),
- atorvasztatin (a vér zsírtartalmát csökkentő készítmény),
- troleandomicin (antibiotikum),
- imidazol-antimikotikumok (gombafertőzések ellen), pl. flukonazol,
- indinavir (HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Noriel egyidejű alkalmazása befolyásolhatja az alábbi gyógyszerek hatását:

- ciklosporin (az immunrendszer működését gyengítő gyógyszer),
- teofillin (asztma kezelésére szolgál),
- glükokortikoidok (pl. kortizon),
- egyes benzodiazepinek (nyugtatók), mint amilyen a diazepam, lorazepam,
- klofibrát (a vérzsírok mennyiségét csökkentő gyógyszer),
- paracetamol (fájdalom- és lázcsillapításra alkalmazott gyógyszer),
- morfin (nagyon erős fájdalomcsillapító),
- lamotrigin (epilepszia gyógyszer).

### *Cukorbetegség*

Cukorbetegségben szenvedő nőknél a vércukorszintet csökkentő gyógyszerek (pl. inzulin) adagjának a módosítására lehet szükség.

### *Laboratóriumi vizsgálatok*

Ha a betegnél laboratóriumi érvizsgálatra van szükség, közölje orvosával vagy a laboratóriumi szakemberekkel, hogy fogamzásgátló tablettát szed. A hormonális fogamzásgátló gyógyszerek befolyásolhatják néhány vizsgálat eredményét, beleértve ebbe a máj-, a mellékvesekéreg-, a vesék-, és a pajzsmirigyműködés teszteket csakúgy, mint a vérben lévő fehérjék, pl. a zsíranyagcserét befolyásoló fehérjék mennyiségének kimutatására, valamint a szénhidrát anyagcsere, a véralvadás és a fibrinlebontás megfelelő működésének ellenőrzésére szolgáló vizsgálatokat is.

Ezek az eltérések azonban rendszerint a normál tartományon belül maradnak.

### *Terhesség és szoptatás*

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### *Terhesség*

Nem szedhető a Noriel a terhesség alatt. Mielőtt elkezdi szedni a Noriel-t, a nőnek meg kell győződnie arról, hogy nem terhes. Ha a gyógyszer szedése alatt teherbe esik, azonnal hagyja abba a Noriel szedését és tájékoztassa erről kezelőorvosát.

#### *Szoptatás*

Nem szedhető a Noriel szoptatás alatt, mivel a készítmény csökkentheti a tejtermelést és a hatóanyag kis mennyisége bekerülhet az anyatejbe. Szoptatás alatt nem hormonális fogamzásgátló módszereket kell használni.

### *A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

A Noriel valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### *A Noriel laktózt (tejcukrot) tartalmaz*

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

## **Hogyan kell szedni a Noriel-t?**

Ha az orvos másként nem rendeli, az ajánlott adag naponta 1 db Noriel filmtabletta.

A tablettát egészben kell lenyelni, szükség szerinti mennyiségű folyadékkal.

A tablettát naponta közel azonos időben kell bevennie, a buboréksomagoláson feltüntetett nyílak mentén haladva egészen addig, amíg az egész csomagot beszédtek (vagyis 21, egymást követő napon át). A buboréksomagoláson a hét napjainak kezdőbetűivel (pl. „H” hétfő) jelölt helyen lévő tabletták közül azt kell bevenni elsőnek, amelynek a betűjele megegyezik a kezdőnappal.

A csomag beszédését követően 7 napos tablettamentes szünetet kell tartani. Ezalatt a tablettamentes időszak alatt vérzésnek kell jelentkeznie (amit megvonásos vérzésnek neveznek). Ez rendszerint az utolsó tablettá bevétele után, 2-4 nap múlva jelentkezik.

Az új csomagot a 8. napon kell elkezdni, függetlenül attól, hogy tart-e még a vérzés, vagy sem. Ez azt jelenti, hogy a következő csomagot a hét ugyanazon napján kell elkezdenie, és a megvonásos vérzésnek minden hónapban azonos napon kell kezdődnie.

Ha így szedik a Noriel-t, az védettséget biztosít a terhesség ellen a tablettamentes időszakban is.

### *Mikor kezdhető el a Noriel szedése?*

Ha a beteg nem használt hormontartalmú fogamzásgátló tablettát az előző hónapban, a Noriel szedését a ciklusa első napján, azaz a menstruáció első napján kezdje el. Ha a gyógyszert megfelelően alkalmazza, a fogamzásgátló hatás már a gyógyszeresedés első napján biztosított. Amennyiben a Noriel-t a ciklus 2-5. napján kezdi el szedni, a gyógyszeresedés első 7 napján kiegészítő, mechanikus védekezést kell alkalmaznia.

Ha a beteg egy másik (két hatóanyagot tartalmazó) fogamzásgátló tablettáról, hüvelygyűrűről vagy tapaszról áll át:

- amennyiben előzőleg is fogamzásgátló tablettát szedett (amelynél a hatóanyagot tartalmazó tablettá bevétele után hét napos szünet következik) a Noriel szedését a tablettamentes szünetet követő napon kezdje el;
- ha olyan fogamzásgátló tablettát szedett, amelynek csomagjában hatóanyagmentes (más néven placebo) tabletták is találhatók, akkor nincs tablettamentes időszak. A Noriel-t az

utolsó, hatóanyagot nem tartalmazó tablettát bevétele utáni napon kezdje el szedni. Ha nem tudja pontosan, hogy melyik volt az utolsó, hatóanyagot nem tartalmazó tablettát, kérdezze meg kezelőorvosát;

- amennyiben hüvelygyűrűt vagy tapaszt alkalmazott előzőleg, a Noriel-t a szokásos gyűrű-, illetve tapasztmentes szünet utáni napon kezdje el szedni.

Ha csak progeszteront tartalmazó fogamzásgátló tablettáról (más néven minitablettáról) áll át: a minitabletta szedését bármelyik napon le lehet állítani. A Noriel-t a következő napon kezdje el szedni. Az első 7 napon használjon kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert (pl. óvszert).

Átállás injekcióról (úgynevezett „három hónapos injekció”), implantátumról vagy méhen belüli eszköztől: akkor kezdje el szedni a Noriel-t, amikor a következő injekció esedékes lenne, vagy azon a napon, amikor az implantátum, illetve a méhen belüli eszköz eltávolításra kerül. Az első 7 napon használjon kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert (pl. óvszert).

Szülés után, ha nem szoptat: az anya szülés után csak 21-28 nappal kezdheti el a Noriel szedését. Az első 7 napon használjon kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert (pl. óvszert). Ha a Noriel szedésének elkezdése előtt már történt közösülés, meg kell bizonyosodnia arról, hogy nem terhes, vagy meg kell várnia az első menstruációs vérzést.

Szoptatás alatt: ha az anya szoptat és el szeretné kezdeni a Noriel szedését, beszéljen kezelőorvosával (lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot).

Vetélést vagy terhesség-megszakítást követően meg kell beszélni a kezelőorvossal a Noriel alkalmazását.

#### *Az alkalmazás időtartama*

A Noriel egészen addig szedhető, amíg hormonális fogamzásgátlásra van szükség, és nem áll fenn egészségügyi kockázat (lásd a „Ne szedje a Noriel filmtablettát”, és az „Azonnal hagyja abba a Noriel filmtabletta szedését” pontokat). Rendszeres egészségügyi felülvizsgálat ajánlott (lásd a „Orvosi tanácsadás/kivizsgálás” című pontot).

#### *Mit tegyen, aki az előírtnál több Noriel-t vett be?*

Beszéljen kezelőorvosával! A túladagolásának lehetséges jelei többek között a hányinger, hányás (ami rendszerint 12-24 órával a bevétel után jelentkezik, és napokig tarthat), emlőérzékenység, szédülés, gyomorfájdalom, aluszékonyság/kimerültség, továbbá nőknél és serdülő lányoknál hüvelyi vérzés jelentkezhet.

*Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Noriel-t?*

- Aki 12 óránál rövidebb időt késett a tablettá bevitelével, a Noriel fogamzásgátló hatása még nem csökkent. Vegye be az elfelejtett tablettát, amint az eszébe jut, majd a tabletták szedését a megszokott rend szerint folytassa.
- Aki 12 óránál hosszabb időt késett a tablettá bevitelével, annál a terhesség elleni védelem a továbbiakban nem biztosított. Ha nem jelentkezik megvonásos vérzés az aktuális csomag befejezését követő, első tablettamentes időszakban, akkor lehet, hogy terhes. Ebben az esetben keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdni szedni a következő csomagot.

Általában két szabályt kell figyelembe venni:

- A tablettá szedését sohasem szabad 7 napnál tovább szüneteltetni.
- A kihagyott tablettá utáni hatásos fogamzásgátlás biztosítása érdekében a tablettákat legalább 7 napon keresztül, megszakítás nélkül kell szedni.

Aki elfelejt bevenni egy tablettát, kövesse az alábbi utasításokat:

- Aki egy tablettát hagyott ki az 1. héten: vegye be a kihagyott tablettát, amint az lehetséges, még akkor is, ha ez egyszerre 2 tablettá bevitelét jelenti. A következő tablettákat a szokásos időben vegye be. A következő 7 nap alatt azonban kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) kell alkalmaznia. Ha az elfelejtett tablettá előtti héten szexuális együttlétre került sor, fennáll a terhesség lehetősége. A terhesség kockázata annál nagyobb, minél közelebb van a kihagyott tablettá a tablettamentes időszakhoz. Minél közelebb van mindkettő (az elfelejtett tablettá és a közösülés) a tablettamentes időszakhoz, annál nagyobb a terhesség valószínűsége.
- Aki 1 tablettát hagyott ki a 2. héten: vegye be a kihagyott tablettát, amint az lehetséges, még akkor is, ha ez egyszerre 2 tablettá bevitelét jelenti. A következő tablettákat a szokásos időben veheti be. Ha a Noriel-t az elfelejtett tablettá előtti 7 napon az előírásnak megfelelően szedte, akkor a tablettá fogamzásgátló hatásossága nem csökken, és nem szükséges semmilyen kiegészítő fogamzásgátló módszert alkalmaznia. Ha nem ez a helyzet, vagy egy-nél több tablettát felejtett el, használjon kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) a következő 7 nap alatt.
- Aki 1 tablettát hagyott ki a 3. héten: a fogamzásgátlás nem biztosított teljes mértékben. A 7 napos tablettamentes időszak eltolásával azonban továbbra is fenntartható a fogamzásgátló hatás. Amennyiben a következőkben ismertetett két eljárás bármelyikét követi, nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazása, de csak akkor, ha a kihagyás előtti 7 napban megfelelően szedte a Noriel-t. Ha nem ez a helyzet, az alábbi, 1-es pont szerint járjon el. Ezen kívül a következő 7 napban kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) kell használni.
  - 1. lehetőség: vegye be az elfelejtett tablettát, amint eszébe jut, még akkor is, ha egyszerre két tablettá bevitelét jelenti. A további tablettákat a szokásos időben vegye be. A tablettamentes periódust hagyja ki, és kezdje el szedni a következő csomagot. Megvonásos vérzés valószínűleg csak a második csomag beszedését követően jelentkezik, de áttöréses vagy pecsételő vérzés előfordulhat. Vagy
  - 2. lehetőség: azonnal abba is hagyhatja az aktuális csomag szedését, és elkezdheti a 7 napnál nem hosszabb idejű tablettamentes periódust (amibe beletartozik az a nap, amikor elfelejtette bevenni a tablettát), majd folytassa a tablettaszedést a következő csomagból. Ha az új csomag szedését a már megszokott napon szeretné kezdeni, 7 napnál rövidebb tablettamentes periódust kell tartania.



- Aki 1-nél több tablettát felejtett el bevenni az aktuális csomagból, az már nem védett a terhesség ellen. A terhesség lehetősége annál nagyobb, minél több tablettát felejtett el bevenni, és ezek minél közelebb vannak a tablettamentes időszakhoz. A következő, szokásos megvonásos vérzés jelentkezéséig alkalmazzon kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert). Ha nem jelentkezik vérzés az aktuális csomag befejezését követő, első tablettamentes időszakban, akkor fennáll a terhesség lehetősége. Ebben az esetben beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a következő csomagot.

*Mit tegyen, aki hány vagy hasmenése van?*

Akinek emésztőrendszeri problémái vannak, pl. hány vagy hasmenése van a tablettá bevitelét követő 4 órán belül, annak a tablettá hatóanyaga nem szívódik fel teljes mértékben a szervezetben. Ebben az esetben kövesse azokat az utasításokat, amelyek a 12 órán belül észlelt, egyetlen elfelejtett tablettára vonatkoznak. Ha nem akar eltérni a megszokott ritmusról, vegyen be egy újabb tablettát egy másik csomagból. Amennyiben az emésztőrendszeri problémák napokig tartanak vagy visszatérnek, használjon mechanikus fogamzásgátló módszert (pl. óvszert) és tájékoztassa kezelőorvosát.

*Mit tegyen, aki késleltetni szeretné a megvonásos vérzés (menstruáció) jelentkezését?*

Aki meg kívánja változtatni a megvonásos vérzés jelentkezésének időpontját, folytassa a Noriel szedését a következő csomagból, anélkül, hogy tablettamentes időszakot tartana. A megvonásos vérzést tetszés szerinti ideig, de legfeljebb a második csomag befejezéséig lehet késleltetni. Ezalatt az időszak alatt áttöréses vagy pecsételő vérzés jelentkezhet. A 7 napos tablettamentes periódust követően a megszokott módon kell folytatni a Noriel szedését.

*Abbahagyható-e idő előtt a Noriel szedése?*

A Noriel szedése bármikor abba lehet hagyható. Aki nem kíván teherbe esni, kérje ki kezelőorvosa tanácsát más hatékony fogamzásgátló módszerekről.

## **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a Noriel is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, különösen, ha az súlyos vagy tartós, illetve bármilyen változás észlelhető a gyógyszer szedő nő egészségi állapotában, amiről feltételezhető, hogy az a Noriel alkalmazásának a következménye, beszélni kell a kezelőorvossal.

Minden kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő nőnél emelkedett a kockázata a vénákban (véna-s tromboembólia (VTE)) és az artériákban (arteriás tromboembólia (ATE)) előforduló vérrögök kialakulásának. A kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával járó különböző kockázatokkal kapcsolatos, részletesebb információt lásd a „Tudnivalók a Noriel alkalmazása előtt” című pontban.

A fogamzásgátló tablettával kapcsolatos súlyos mellékhatások a „Tudnivalók a Noriel szedése előtt” pontban kerültek felsorolásra.

Az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő a Noriel szedése során:

Gyakori (100-ból 1-10 nőt érінthet):

- fejfájás,
- mellkasi fájdalom, beleértve a kellemetlen mellkasi érzést és az emlők érzékenységét is.

Nem gyakori (1000-ból 1-10 nőt érінthet):

- a nemi szervek gyulladása (vaginítisz / vulvovaginítisz), hüvelyi élesztőgombás fertőzés (kandidiázis, vulvovaginális fertőzések),
- étvágyfokozódás,
- depressziós hangulat,
- forgó jellegű szédülés,
- migrén,
- magas vagy alacsony vérnyomás, ritka esetekben az alsó vérnyomásérték (diasztolés vérnyomás) emelkedése,
- hasi fájdalom (beleértve a has felső, és alsó részének fájdalmát, kellemetlen érzést/puffadást is),
- hányinger, hányás vagy hasmenés,
- akné,
- hajhullás (alopécia),
- bőrkiütés (többek között pontszerű kiütések),
- viszketés (esetenként az egész testre kiterjedő),
- rendszertelen menstruációs vérzés, többek között nagyfokú vérzés (menorrhágia), elenyésző mennyiségű vérzés (hipomenorrhea), rendszertelen vérzés (oligomenorrhea) és a vérzés elmaradása (amenorrhea),
- pecsételő vérzés (hüvelyi vérzés és metrorrhágia),
- fájdalmas menstruáció (dysmenorrhea), medencei fájdalom,
- emlőnagyobbodás, beleértve az emlőduzzanatot és az emlőödémát is,
- hüvelyi folyás,
- petefészekciszta,
- kimerültség, többek között gyengeség, fáradtság és általános rosszullét,
- a testtömeg változása (testtömeg-gyarapodás, fogyás vagy a kettő váltakozása).

Ritka (10 000-ból 1-10 nőt érінthet):

- petevezeték-, vagy petefészek-gyulladás,
- méhnyak-gyulladás (cervicitisz),
- húgyúti fertőzés, húgyhólyag fertőzés (cisztitisz),
- emlőfertőzés (masztitisz),
- gombafertőzések (pl. Candida), vírusfertőzések, herpesz,
- influenza, hörgőgyulladás, felső légúti fertőzések, melléküreg gyulladások (szinusztitisz),
- asztma,
- emelkedett légzésszám (hiperventilláció),
- a méh jóindulatú daganatai (fibroidok),
- az emlő zsírszövetének jóindulatú burjánzása (emlőlipómák),
- vérszegénység,
- allergiás reakciók (túlérzékenység),
- elférfiasodás (virilizmus),
- étvágytalanság (anorexia),
- depresszió, hangulatingadozások, ingerlékenység, agresszió,

- álmatlanság, alvászavarok,
- az agy vagy a szív érbetegségei, szélütés,
- disztónia (izombetegség, amely kóros testtartást és mozgást eredményezhet),
- száraz, vagy irritált szem,
- látászavarok,
- hirtelen bekövetkező hallásvesztés, halláskárosodás,
- fülcsengés,
- egyensúlyzavarok,
- szapora szívverés,
- vérrögzépződés (trombózis) tüdőembólia,
- visszérgyulladás (flebitisz, tromboflebitisz),
- visszértágulat (varikozitás), vénafájdalom,
- szédülés, ájulás ülő vagy fekvő helyzetből való felálláskor (ortosztatikus hipotónia),
- bőrpír,
- gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz), bélgyulladás (enteritisz),
- emésztési zavar (diszpepszia),
- bőrreakciók/bőrranaszok, többek között allergiás bőrreakciók, neurodermatitisz/atópiás dermatitisz, ekcéma, bőrvörösség és irritáció (pikkelysömör),
- nagyfokú veritékezés,
- aranybarnás pigmentált foltok (úgynevezett terhességi foltok), elsősorban az arcon (kloazma), pigmentációs zavarok / fokozott pigmentáció,
- olajos bőr (szeporrhea),
- hajkorpa,
- férfias szőrnövekedés (hirsutizmus),
- narancsbőr (cellulitisz),
- bőr névusz (pókhálószerű érlefutás a bőrön, a közepén vörös ponttal),
- hátfájás, mellkasi fájdalom,
- a csontok és izmok betegségei, izomfájdalom (mialgia), a karok, illetve lábak fájdalma,
- méhnyak-diszplázia (kóros sejtburjánzás a méhnyak felületén),
- a méhfüggelékek (petevezeték, petefészek) fájdalma vagy cisztája,
- emlőciszta, jóindulatú csomók az emlőben (fibrocisztás emlőbetegség), az emlő külső szöveteinek duzzanata (a normálnál több emlő, fejlődési rendellenesség miatt),
- közösülés közbeni fájdalom,
- emlőmirigyek működése, emlőváladékozás,
- menstruációs zavarok,
- perifériás ödéma (folyadék-visszatartás),
- influenzaszerű megbetegedés, gyulladás, láz,
- a vér triglicerid- és koleszterinszintjének emelkedése (hipertrigliceridémia, hiper-koleszterinémia),
- a vénákban vagy artériákban kialakuló ártalmas vérrögök, mint például:
  - a lábszárbán vagy a lábban (azaz MVT- mélyvénás trombózis),
  - a tüdőben (azaz TE – tüdőembólia),
  - szívroham,
  - szélütés (sztrók),
  - mini-szélütés vagy átmeneti, szélütésszerű tünetek, amely átmeneti iszkémiás rohamként (TIA - tranzienis ischaemiás attack) ismert,
  - a májban, hasban/belekben, vesében vagy a szemben kialakuló vérrögök.

Nagyobb lehet a vérrögök kialakulásának valószínűsége, ha fennáll bármilyen más állapot, ami növeli ezt a kockázatot (a vérrögök kockázatát növelő állapotokkal valamint a vérrögök tüneteivel kapcsolatos bővebb információért lásd fentebb).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a rendelkezésre álló adatok alapján az előfordulási gyakoriság nem állapítható meg):

- fokozott vagy csökkent szexuális vágy (libidó),
- kontaktlencse-intolerancia,
- csalánkiütések (urtikária),
- fájdalmas vörös duzzanatok a bőr alatt (eritéma nodózum vagy multiforme).

Aki úgynevezett örökletes angioödémában szenved, annál az ösztrogéntartalmú gyógyszerek kiválthatják vagy súlyosbíthatják az angioödéma tüneteit (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" pontot).

### **Hogyan kell a Noriel filmtablettát tárolni?**

Legfeljebb 30°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Noriel 2 mg/0,03 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelést tartalmazza. Az eljárás 2016. november 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 Noriel 2 mg/0,03 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mediner Kft., Debrecen.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Noriel 3 mg/0,02 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Valette® 0,03 mg/2,0 mg überzogene Tabletten (Jenapharm GmbH) volt.

A készítmény hatóanyagai a dienogeszt és etinilösztadiol.

A Noriel 2 mg/0,03 mg filmtabletta javallatai:

- orális fogamzásgátlás.
- Mérsékelt súlyosságú acne esetében olyan nőknél, akiknél az orális fogamzásgátlók alkalmazásának nincs ellenjavallata és a lokálisan alkalmazott készítmények hatástalanok voltak

A Noriel rendelésével kapcsolatos döntés során figyelembe kell venni az adott nő jelenleg fennálló kockázati tényezőit, különösképpen a vénás thromboemboliával (VTE) kapcsolatosakat, továbbá azt, hogy mekkora a Noriel alkalmazásával járó VTE kockázata más kombinált hormonális fogamzásgátlókéhoz képest.

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

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Noriel 2 mg/0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény dienogeszt és etiniösztadiol hatóanyagokat tartalmaz.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 2006-ban nemzetközi eljárás során engedélyezett Valette 0,03 mg/2,0 mg filmtabletta (Jenapharm GmbH & Co. KG) volt.

### II.2 Hatóanyagok

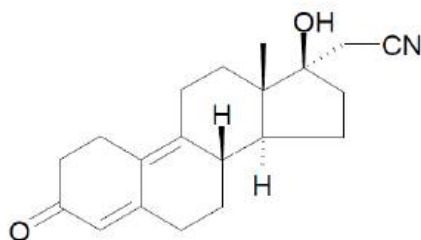
#### II.2.1 Dienogeszt

A hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): dienogest

Kémiai név: 17 $\alpha$ -17-hidroxi-3-oxo-19-norpregna-4,9-dien-21-nitril

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy enyhén sárgás kristályos por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, etanolban és etil-acetátban kevésbé, dimetil-szulfoxidban bőségesen oldódik. 4 kiralitás-centrumot tartalmaz, polimorf módosulata nem ismert.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi követelményeknek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaznak oldószer-maradéokra és részecskeméret-eloszlásra.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3C útmutatóval – a kérelmező részletesen ismertette.

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 megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

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

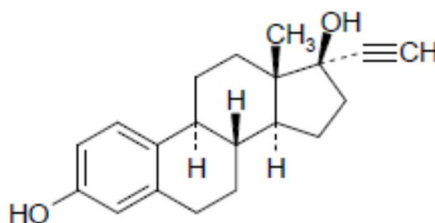
### II.2.2 *Etinilösztadiol*

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

Nemzetközi szabadnév (INN): ethinylestradiol

Kémiai név: (8*S*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-ethinil-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahidro-6*H*-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 Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra, az újravizsgálati időre és a csomagolásra. A készítménygyártó további kiegészítő követelményt támaszt a részecskeméret-eloszlásra.

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 megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó. A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A termék külleme: fehér, kerek, filmbevonatú tabletták, amelynek átmérője kb. 5,0 mm. Csomagolása: PVC/PVdC//Al buboréksomagolás és doboz.

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

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény tablettamagja a következő összetevőket tartalmazza: laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő és povidon K-30. A filmbevonat hipromellóz 2910, makrogol és titán-dioxid (E171) 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. 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 helyes gyógyszer-gyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az 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 bio-egyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait 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 lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 30°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

#### **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A Noriel 2 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 dienogeszt és etinilösztadiol nem-klinikai – farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai – tulajdonságai jól ismertek. Mindkét hatóanyag széleskörűen használatos.

Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon 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 Noriel 2 mg/0,03 mg filmtabletta kombinált orális fogamzásgátló készítmény etinilösztadiol és a progesztogén dienogeszt hatóanyaggal. Terápiás adagban a dienogesztnek antiandrogén tulajdonsága is van. Az állatkísérletekben glükokortikoid- vagy ösztrogén-aktivitást nem mutatott. *In vitro* progeszteron-receptorokon relatíve kis kötési affinitással rendelkezik, erős progesztogén-aktivitása a gyors disszociációval magyarázható.

Az etinilösztadiol nagy aktivitású ösztrogén, mind *in vitro*, mind *in vivo* a természetes endogén hormonhoz, 17 $\beta$ -ösztadiolhoz hasonló affinitással kötődik az ösztrogén-receptorokhoz és azzal azonos hatást fejt ki a target-szövetekben. Az ösztadiolhoz hasonlóan befolyásolja a szénhidrát-, fehérje- és lipid-metabolizmust: patkányokban nő a máj glikogén tartalma és a szérum triglicerid szint, a koleszterin szint csökken.

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

A dienogeszt antiandrogén tulajdonságú, így androgén túlsúly esetén alkalmazható mérsékelt súlyosságú acne esetében nőknél.

#### III.3 Farmakokinetika

Orálisan adva a dienogeszt a majmok kivételével valamennyi vizsgált fajban teljes mértékben felszívódik. A vegyület biohasznosulása eltérő a különböző fajokban, 43 % (majom) – 90 % (kutya).

A kinetikai tulajdonságok a faji különbségek mellett jelentős nemi különbségeket is mutatnak rágcsálókban, hím egerekben a  $C_{max}$  értéke kb. kétszerese a nőstényekben mérteknek.

Ismételt adás esetén kis mértékben akkumulálódik.

A dienogeszt kis mértékben kötődik a plazma fehérjékhez (65% - 88%), a SHBG-hez nem kötődik.

Megoszlási térfogata nagymértékben fajfüggő (kutya 0,56 l/kg – 3,2 l/kg nyúl).

A dienogeszt metabolizációjának fő útja a hidroxiláció. Legalább 12 metabolitot azonosítottak, fő metabolitja a 11 $\beta$ -hidroxi-dienogeszt.

A metabolikus klírenszt mértéke fajtól függ (kutya 1,1 l/kg/nap – patkány 22,8 l/kg/nap).

Mind a vizelettel, mind a széklettel ürül. Enterohepatikus cirkuláción megy keresztül.

Az etinilösztadiol orális adás után valamennyi vizsgált fajban gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A maximális plazma koncentráció 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 kis mértékű (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 klírenszt 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 patkány, egér, kutya és majom vizsgálatok alapján a dienogeszt toxikus plazmaszintje a terápiás plazmaszint sokszorososa.

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

Az etinilösztadiol toxikus hatása kismértékű. Elsősorban a reprodukív rendszerben jelentkezik. A szerv-toxikus hatások fajtól is jelentősen függenek.(nyúl hepatotoxicitás, kutya emlő hiperplázia és tumor).

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

### **III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés**

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, 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 dienogeszt és etinilösztadiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Noriel 2 mg/0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A Noriel 3 mg/0,02 mg filmtabletta orális fogamzásgátlásra javasolt. Alkalmazható mérsékelt súlyosságú acné esetében is olyan nőknél, akiknél az orális fogamzásgátlók alkalmazásának nincs ellenjavallata és a lokálisan alkalmazott készítmények hatástalanok voltak.

A beadvány referens-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

A készítmény progesztatív komponense a gesztagén, antiandrogén hatású szintetikus dienogeszt (DNG) és a szintetikus ösztrogén, az etinilösztadiol (EE). A dienogeszt/EE kombinált készítmény fogamzásgátló hatása elsősorban az ovuláció gátlásán és az endometrium változásán alapszik.

A dienogeszt antiandrogén tulajdonságú, így hatásos mérsékelt súlyosságú acné kezelésére nőknél.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 Irodalmi adatok

*Per os* alkalmazást követően az etinilösztadiol gyorsan és teljesen felszívódik. A kb. 67 pg/ml maximális plazmakoncentráció a kombinált készítmény bevitelét követően kb. 1,5 órán belül alakul ki.

A felszívódás alatt és a májban lezajló jelentős mértékű first-pass metabolizmus következtében az átlagos orális biohasznosulás kb. 44%.

Az etinilösztadiol nagymértékben (kb. 98%), de nem specifikusan kötődik a szérumban albuminhoz és emeli a nemihormon kötő fehérje (SHBG) szérumkoncentrációját. Az etinilösztadiol abszolút eloszlási térfogata 2,8- 8,6 l/kg.

Az etinilösztadiol mind a vékonybél mucosában, mind pedig a májban zajló preszisztémás konjugációval eliminálódik. Az etinilösztadiol elsősorban aromatisz hidroxilációval metabolizálódik, de számos hidroxilezett és metilezett származék is képződik, melyek szabad metabolitok, illetve glükuronidált és szulfatált konjugátumok formájában vannak jelen. Az etinilösztadiol bekerül az enterohepaticus körforgásba.

Az etinilösztadiol szérumszintje két fázisban csökken, kb. 1 órás és 10-20 órás felezési idővel.

Az etinilösztadiol változatlan formában nem ürül. A metabolitok a vizelettel illetve az epével 4:6 arányban ürülnek.

Orális alkalmazást követően a dienogeszt gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik. Egy Norina filmtabletta bevétele után a maximális, 5,1 ng/ml-es szérumkoncentráció kb. 2,5 óra alatt alakul ki. Az abszolút biohasznosulás a kombinált tabletták esetében kb. 96%.

A dienogeszt a szérum-albuminhoz kötődik, de nem kötődik nemihormon-kötő fehérjéhez (SHBG), vagy a kortikoszteroid-kötő globulinhoz (CBG). Megközelítőleg 10%-ban van jelen szabad formában a plazmában, míg 90%-a nem specifikusan albuminhoz kötődik. A dienogeszt látszólagos eloszlási térfogata 37, 45 l.

A dienogeszt főleg hidroxilációval bomlik, de konjugáció útján is átalakul nagyrészt endokrinológiailag inaktív metabolitokká. Ezek a metabolitok gyorsan kiürülnek, így a változatlan formájú dienogeszt mellett az emberi plazmában nem lehetett jelentősebb mennyiségű metabolitot kimutatni. Egyszeri dózis után a teljes klírens 3,6 l/óra.

A dienogeszt szérumszintje körülbelül 9 órás felezési idővel csökken. Csak kis mennyiségben ürül változatlan formában a vesén keresztül. 0,1 mg/ttkg dienogeszt orális alkalmazása után a vizelettel és széklettel ürülő dienogeszt aránya 3,2 volt. Orális adagolást követően az alkalmazott dózis kb. 86%-a 6 nap alatt eliminálódik, 42% az első 24 órában, főként a vizelettel választódik ki.

A dienogeszt farmakokinetikáját a SHBG szérumszintje nem befolyásolja. Napi adagolás esetén a dienogeszt szérumszintje 1,5-szeresére nő és 4 nap után éri el a dinamikus egyensúlyi állapotot.

Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a dienogeszt kiválasztódik-e az anyatejbe vagy penetrálódik-e a placentába.

#### ***IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat***

A vizsgálat típusa: egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisé, kétkarú (T-R vagy R-T sorrend), kétperiódusú, keresztezett éhgyomri vizsgálat, megfelelő kimosási periódussal, egészséges felnőtt női önkéntesekben.

A referens készítmény a Valette® 0,03 mg/2,0 mg überzogene Tabletten (Jenapharm GmbH) volt.

Az etinilösztadiol és a dienogeszt koncentrációját a plazmában validált folyadék kromatográfiás (LC) / 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:  $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ,
- másodlagos paraméterek:  $AUC_{0-inf}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $k_{el}$ .

Az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutatónak megfelelően végezték el a teszt- és referens-kezelések farmakokinetikai paramétereinek meghatározását, és statisztikai összehasonlításukat.

Bioegyenértékűségi kritérium: a log-transzformált elsődleges paraméterekre a teszt és referens kezelések LS (least squares) átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne van a 80,00-125,00%-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan

Az eredményeket az alábbi táblázatok mutatják.

#### Dienogeszt

| Farmakokinetikai paraméter | Arány    | Konfidencia-intervallum |
|----------------------------|----------|-------------------------|
| AUC <sub>0-t</sub>         | 99,96 %  | 97,01-102,99 %          |
| C <sub>max</sub>           | 102,79 % | 96,47-109,54 %          |

#### Etinilösztadiol

| Farmakokinetikai paraméter | Arány    | Konfidencia-intervallum |
|----------------------------|----------|-------------------------|
| AUC <sub>0-t</sub>         | 101,14 % | 96,82 -105,66 %         |
| C <sub>max</sub>           | 102,11 % | 96,95 -107,55 %         |

Látható, hogy a bioegyenértékűség követelményei teljesülnek.

A vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett

### IV.3 Farmakodinámia

A dienogeszt és etinilösztadiol hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. A jelen típusú beadvány esetében ez nem is követelmény.

### 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 (VTE).<br>Artériás thromboembolia (ATE).<br>A hepatobiliáris rendszer zavara.                                                                                                                                                |
| Fontos lehetséges kockázatok                         | Emlőrák.<br>Méhnyakrák.<br>Jóindulatú vagy rosszindulatú májdaganat.<br>Crohn betegség és colitis ulcerosa.<br>Insulinrezisztencia.<br>Hasnyálmirigy gyulladás (pancreatitis).<br>Örökletes angioödémára gyakorolt hatás.<br>Vérnyomás emelkedés. |
| Hiányzó információk                                  | Terhesség és szoptatás alatti használat.                                                                                                                                                                                                          |

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.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) nem elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához.

A kombinált hormonális fogamzásgátlók Európai Unió szintű (2001/83/EC irányelv 31. cikkely szerinti eljárású) felülvizsgálatának eredményeként a CHMP a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazásához kiegészítő kockázat csökkentő intézkedések bevezetését látta szükségesnek a thromboembólia kialakulása kockázatának csökkentése érdekében. Ezek a következők:

- kérdőív a gyógyszert rendelők részére,
- tájékoztató kártya nők számára,
- „Kérdések és Válaszok” kiadvány.

### 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 dienogeszt és etinilösztadiol tartalmú kombinációkra a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak nem kell benyújtania a jelentést.

#### **IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése**

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Noriel 2 mg/0,03 mg filmtabletta (Mediner Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető referens Valette 0,03 mg/2 mg tablettával (Jenapharm GmbH) 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 2 mg dienogeszt és 0,03 mg etinilösztadiol kombinációs készítménye. A kért javallatok:

- orális fogamzásgátlás;
- mérsékelt súlyosságú acne olyan nőknél, akiknél az orális fogamzásgátlók alkalmazásának nincs ellenjavallata és a lokálisan alkalmazott készítmények hatástalanok voltak

A Noriel 3 mg/0,02 mg filmtablettának a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Valette® 0,03 mg/2,0 mg überzogene Tabletten (Jenapharm GmbH) volt.

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