



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:

Estelle

**0,075 mg/0,020 mg és 0,075 mg/0,030 mg
tabletta**

(gesztodén/etinilösztadiol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mediner Kft.

Kelt: 2017. május 4.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	20
I. Bevezetés	21
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	22
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Gesztodén.....	22
II.2.2 Etinilösztadiol	23
II.3 Gyógyszerkészítmény	24
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	25
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	26
III.2 Farmakológia	26
III.3 Farmakokinetika	26
III.4 Toxikológia.....	27
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	27
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	27
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	28
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	28
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálatok	29
IV.3 Farmakodinámia	31
IV.4 Klinikai hatásosság.....	31
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	32
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	32
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	32
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	33
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	33
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	34
V.2 Osztályozás	34
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	34

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 az Estelle 0,075 mg/0,020 mg és 0,075 mg/0,030 mg 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 gesztodén és az etinilösztadiol. Tablettánként rendre 0,075 mg gesztodént és 0,020 mg etinilösztadiolt, illetve 0,075 mg gesztodént és 0,030 mg etinilösztadiolt tartalmaz.

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, povidon K-30, magnézium-sztearát, polakrilin-kálium.

Fehér, kerek, kb. 5,7 mm átmérőjű tabletták, amelyek egyik oldalon „C”, a másik oldalon

- a 0,075 mg/0,020 mg hatáserősség esetén „34”,
- a 0,075 mg/0,030 mg hatáserősség esetén „33”

mélynyomású jelzéssel vannak ellátva.

A tabletták színtelen vagy enyhén opálos, átlátszó PVC/PVDC/Al buborékcsoomagolásban, dobozban kerülnek forgalomba.

- Az Estelle 0,075 mg/0,02 mg és 0,075 mg/0,03 mg tabletta (a továbbiakban: Estelle) fogamzásgátló tabletta, amely a terhesség megelőzésére szolgál.
- Minden Estelle tabletta kétféle női nemi hormont, nevezetesen gesztodént (progesztint) és etinilösztadiolt (ösztrogént) tartalmaz.
- A két hormont tartalmazó fogamzásgátló tablettákat “kombinált” fogamzásgátló tablettáknak hívják.
- A hormonok csekély mennyisége miatt az Estelle alacsony adagú szájon át szedhető fogamzásgátló.
- Tekintve, hogy a csomagban található tabletták hatóanyagai, sőt azok adagja is azonos, az Estelle monofázisos kombinált orális fogamzásgátló.

A pontosan az előírásoknak megfelelően (kihagyások nélkül) szedett gyógyszer csaknem teljes védelmet nyújt a nem kívánt terhességgel szemben.

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 újrakezdést követően, amikor a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazását 4 hétig vagy hosszabb ideig szüneteltették.
- A gyógyszert szedő nő legyen óvatos és keresse fel kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy vérrögeképződésre utaló tünete van (lásd a „Vérrögök” pontot).

Tudnivalók az Estelle tabletta szedése előtt

Általános megjegyzések

Az Estelle alkalmazásának megkezdése előtt el kell olvasni a vérrögökkel kapcsolatos információt. Különösen fontos elolvasni a vérrögök képződésére utaló tüneteket („Vérrögök”).

Ebben a tájékoztatónkban több olyan helyzet is bemutatásra kerül, amelyekben abba kell hagyni az Estelle szedését, illetve amikor csökkenhet a tabletta hatékonysága. Ezekben az esetekben nem szabad nemi életet élni, vagy pedig más, nem-hormonális eljárásokhoz (pl. óvszer, diafragma, vagy pesszárium alkalmazásához) kell folyamodni. Nem szabad azonban hagyatkozni a naptár-módszerre, vagy az ébredési testhőmérséklet mérésre, mert a fogamzásgátlók ezeket a módszerek megbízhatatlanná teszik.

A többi fogamzásgátlóhoz hasonlóan az Estelle sem nyújt védelmet a HIV-fertőzéssel (AIDS-betegséggel) és a többi, nemi úton terjedő betegséggel szemben.

Ne szedje az Estelle-t, akinél az alább felsorolt állapotok valamelyike fennáll, hanem tájékoztassa a kezelőorvosát, aki megbeszéli vele, hogy melyik születésszabályozó módszer lenne megfelelőbb a számára:

- 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 antifosfolipid antitestek;
- akinél műtéti beavatkozást szükséges végezni vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a „Vérrögök” pontot);
- akinek valaha volt szívrohama vagy szélütése (sztrók);
- akinek angina pektórisza (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:
 - súlyos cukorbetegség, amely érkárosodással jár,
 - nagyon magas vérnyomás,
 - nagyon magas vérsírszint (koleszterin vagy triglicerid),
 - hiperhomociszteinémia néven ismert állapot;
- akinek „aurával járó migrén” típusú migrénje van (vagy valaha volt);
- aki olyan cukorbetegségben szenved, amely érkárosodást okoz;
- aki sárgaságban (a bőr sárgás elszíneződése) szenved;
- aki májbetegségben szenved;
- akinek májdaganata van vagy volt;
- akinek olyan daganata van (volt), ami nemi hormonok hatására nő (például emlőrák, vagy a nemi szervek daganatai);
- aki tisztázatlan okú hüvelyvérzést észlel;

- aki allergiás (túlérzékeny) az etinilösztadiolra vagy a gesztodénre, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Aki a fogamzásgátló készítmény alkalmazásának ideje alatt betegszik meg a felsorolt kórképekben, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon orvosához. Ezzel egy időben térjen át más, nem-hormonális fogamzásgátló módszerek alkalmazására.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek és serdülők: az Estelle tabletta alkalmazása nem javallt azoknál, akiknél az első menstruáció még nem kezdődött el.

Idősek: az Estelle tabletta nem javallt a menopauza után.

Májkárosodásban szenvedő nők: ne szedje az Estelle tablettát, aki májmegbetegedésben szenved.

Vesekárosodásban szenvedő nők: kérdezzék meg a kezelőorvosukat. Az elérhető adatok alapján nem szükséges az Estelle alkalmazásának megváltoztatása.

Mikor kell fokozott elővigyázatossággal alkalmazni az Estelle-t?

Sürgősen forduljon kezelőorvosához, 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)” című pontot). E súlyos mellékhatások felismerése részletesen szerepel a „Hogyan ismerhető fel a vérrög” című részben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, akire az alábbi állapotok bármelyike érvényes (ha ez az állapot az Estelle alkalmazása során alakul ki, vagy súlyosbodik, akkor erről kell tájékoztatni a kezelőorvost):

- dohányzik;
- cukorbeteg;
- testsúlyfelesleggel küszködik;
- magas a vérnyomása;
- szívbillentyű-betegségben vagy szívritmus-zavarban szenved;
- legközelebbi rokonai közül bárki trombózisban betegedett meg, netán szívrohamot vagy szélütést szenvedett;
- migrénes fejfájások gyöttrik;
- epilepsziában („rángógörcs”) 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 veselégtelenséget okoz);
- sarlósejtes vérszegénységben szenved (a vörösvérsejtek örökletes betegsége);

- emelkedett a vérzsírszintje (hipertrigliceridémia), vagy a családi kórtörténetében szerepel ilyen állapot. A hipertrigliceridémiát összefüggésbe hozták a pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás) kialakulásának emelkedett kockázatával;
- műtéti beavatkozást szükséges nála végezni, vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a „Vérrögök” pontot);
- nemrégiben szült, mert akkor nála fokozott a vérrögök kialakulásának kockázata. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szülés után mennyi idő elteltével kezdheti meg az Estelle szedését;
- a bőr alatt lévő vénák gyulladása áll fent (felszínes tromboflebitisz);
- visszértágulatai vannak;
- olyan betegsége van, ami a korábbi terhesség vagy nemi hormonok alkalmazása alatt jelentkezett (például hallásvesztés, porfíria (a vörös pigment termelés zavara a vérben, amikor, többek között, a bőr érzékeny lehet fényre), terhességi herpesz (bőrkiütés hólyagocskákkal a terhesség alatt), Sydenham-féle chorea (az idegek olyan betegsége, ami a test hirtelen mozgásaival jár);
- kloazmája van, vagy erre hajlamos (kloazma = a bőr, különösen az arc bőr sárgásbarna, foltos elszíneződése); ebben az esetben ne vigye túlzásba a napozást, és kerülje az ultraibolya sugárzást (szolárium, kvarcolás, stb.);
- örökletes angioödémában szenved. Az ösztrogén tartalmú gyógyszerek kiválthatják vagy súlyosbíthatják az angioödéma tüneteit. Feltétlenül keresse fel orvosát, aki az angioödéma tüneteit tapasztalja, úgymint duzzadt arc, nyelv és/vagy garat és/vagy nyelési nehézségek, ill. csalánkiütéshez társuló légzési nehézségek.

Vérrögök

A kombinált hormonális fogamzásgátlók, mint például az Estelle alkalmazása növeli a vérrögök kialakulásának kockázatát ahhoz képest, mintha 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 az Estelle 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.

Az észlelt tünetek bármelyike	Mi az, amire utalhat?
-------------------------------	-----------------------

Az észlelt tünetek bármelyike	Mi az, amire utalhat?
- Az egyik lábszár duzzanata vagy a lábszárban vagy lábón 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 enyhébb kórállapotok tüneteivel is, úgymint a légúti fertőzésével (pl. „közönséges megfázás”).	Tüdőembólia
- A tünetek leggyakrabban az egyik szemben jelentkeznek: – azonnali látásvesztés vagy – fájdalommentesen kialakuló homályos látás, ami látásvesztésig romolhat;	Retinális véna trombózisa (vérrög a szemben)
- mellkasi fájdalom, kellemetlenség, nyomás, nehézség - 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;	Szívroham
- az arc, kar vagy lábszár, különösen a test egyik felén hirtelen kialakuló gyengesége vagy zsibbadása; - hirtelen kialakuló zavartság, beszéd- vagy beszédértési zavar; - az egyik vagy mindkét szemet érintő hirtelen kialakuló látászavar; - hirtelen kialakuló járásprobléma, szédülés, egyensúly- vagy koordinációs zavar;	Szélütés (sztrók)

Az észlelt tünetek bármelyike	Mi az, amire utalhat?
- 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 függetlenül sürgősen orvoshoz kell fordulni, mivel fennállhat a kockázata egy újabb szélütés kialakulásának.	
- 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 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 a kockázata?

A vénás vérrögök kialakulásának kockázata a kombinált hormonális fogamzásgátló legelső alkalmazásának első évében a legmagasabb. A kockázat akkor is magasabb lehet, ha egy 4 hetes vagy hosszabb szünet után újakezdi 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 nem szednének semmilyen kombinált hormonális fogamzásgátlót.

Amikor abbahagyják az Estelle szedését, akkor a vérrögök kialakulásának a 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.

Az Estelle alkalmazása mellett a lábszárban vagy 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.
- Gesztodént tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlót, úgymint az Estelle, alkalmazó 10 000 nő közül hozzávetőlegesen 9-12 nőnél alakul ki vérrög egy év alatt.
- A vérrögök kialakulásának kockázata a személy személyes kórtörténetének függvényében változhat (lásd alább, „A vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezők” pontot).

Mindez táblázatosan bemutatva:

	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
Az Estelle-t alkalmazó nők	10 000 nőből hozzávetőlegesen 9-12 nő

A vénás vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezők

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

- aki nagyon túlsúlyos (a testtömegindexe, avagy a BMI-je 30 kg/m² felett van);
- akinek 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 állhat fenn;
- 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 az Estelle alkalmazását a műtét előtt néhány héttel, vagy amíg kevésbé mozgékony. Ha abba kell hagyni az Estelle alkalmazását, akkor meg kell kérdezni a kezelőorvost, hogy mikor kezdhető el újra;
- akinek előre haladottabb az életkora (különösen 35 éves életkor felett);
- aki néhány héten belül gyermeket szült.

A vérrögök kialakulásának kockázata annál jobban emelkedik annál, aki minél több ilyen állapottal rendelkezik.

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

Feltétlenül tájékoztassa a kezelőorvosát az, akinél fennállnak a fenti állapotok, még akkor is, ha ez nem biztos. A kezelőorvos eldöntheti, hogy abba kell-e hagyni az Estelle alkalmazását.

Ha a fenti állapotok bármelyike változik az Estelle 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 tényezők

Fontos megjegyezni, hogy az Estelle alkalmazása mellett kialakuló szívroham vagy szélütés kockázata nagyon alacsony, de emelkedhet:

- az életkor előrehaladtával (35 éves életkor felett), valamint annál
- aki dohányzik. Aki kombinált hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, mint például az Estelle, annak számára 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 nála is 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 az Estelle alkalmazása során a fenti állapotok bármelyike változik, például ha a gyógyszert szedő dohányozni kezd, vagy egy közeli családtagnál ismeretlen okból trombózis alakul ki, illetve sokat hízik, tájékoztatni kell a kezelőorvost.

Az Estelle és a rákbetegség veszélye

Fogamzásgátlót szedő nőknél valamivel gyakrabban észlelnek emlőrákot, mint tablettát nem szedő kortársaiknál. A fogamzásgátló szedésének abbahagyása után 10 év alatt megszűnik ez

a csekély különbség. Nem ismert, hogy valóban a készítmény okozza-e az emlőrák gyakoriságának kismértékű növekedését. A fogamzásgátlót szedő nők egészségi állapotát gyakrabban ellenőrzik, ezért ebben a csoportban többek között az emlőrákot is korábbi stádiumban ismerik fel. Fontos a mell rendszeres vizsgálata, és aki bármilyen csomót érez, keresse fel orvosát.

Fogamzásgátlót szedő nőknél olykor jóindulatú májtumor, sőt egyes esetekben rosszindulatú daganat kialakulásáról számoltak be. Ezek a daganatok belső (hasüregi) vérzést okozhatnak. Haladéktalanul forduljon orvoshoz, aki erős hasi fájdalmat észlel!

Néhány vizsgálat arra utal, hogy a fogamzásgátló tabletta hosszantartó szedése fokozza a méhnyakrák kialakulásának kockázatát. Az azonban nem egyértelmű, hogy ebben a szexuális viselkedés vagy más tényezők, mint például a humán papilloma vírus (HPV) milyen mértékben játszanak közre.

Az említett rákbetegségek életveszélyesek és halálosak lehetnek.

Egyéb gyógyszerek és az Estelle

Feltétlenül tájékoztatni kell kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ily módon az egészségügyi szakemberek felhívhatják a figyelmét, ha kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni, és azt is megmondhatják, mennyi ideig szükséges ezt megtenni.

Egyes gyógyszerek

- hatással lehetnek az Estelle vérszintjére,
- csökkenthetik hatékonyságát a terhesség kialakulásának megakadályozásában,
- váratlan vérzést okozhatnak.

Ezek közé tartoznak az alábbi betegségekben szedett gyógyszerek:

- az epilepszia gyógyszerei (primidon, fenitoin, és a barbiturátok, karbamazepin, oxkarbazepin, topiramát, felbamát);
- a tuberkulózis kezelésére használatos szerek (pl. rifampicin);
- a HIV és a Hepatitis C vírusfertőzések elleni szerek (az úgy nevezett proteáz-gátlók és nem-nukleozid reverz tranzszkriptáz-gátlók mint a ritonavir, nevirapin, efavirenz);
- gombás fertőzések elleni szerek (grizeofulvin, azol-típusú gombaellenes szerek, pl. itraconazol, vorikonazol, flukonazol);
- bakteriális fertőzések elleni szerek (makrolid antibiotikumok pl. klaritromicin, eritromicin),
- bizonyos szívgyógyszerek, magas vérnyomás kezelésére szánt szerek (kalciumcsatorna-blokkolók pl. verapamil, diltiazem);
- ízületi gyulladás, artrózis kezelésére szánt szerek (etoricoxib);
- a közönséges orbáncfű nevű gyógynövény (amelyet elsősorban depressziós hangulatok kezelésére alkalmaznak).

A grapefruit dzsúsz is befolyásolhatja az Estelle hatását.

Az Estelle is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, ilyenek pl.

- ciklosporin tartalmú gyógyszerek,
- az epilepszia ellenes lamotrigin (s ez a rohamok megnövekedett gyakoriságához vezethet),
- melatonin,

- midazolam,
- teofillin,
- tizanidin,

Terhesség és szoptatás

Terhesség ideje alatt az Estelle nem szedhető. Aki az Estelle szedése mellett esik teherbe, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és keresse fel orvosát.

A szoptatás időszakában az Estelle alkalmazása általában nem javasolt. Mindazonáltal, aki ezt szükségesnek tartja, kérje orvosa tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs arra utaló adat, hogy a fogamzásgátlók, így az Estelle károsítanák a gépjárművezetéshez szükséges képességeket.

Az Estelle tabletták tejcukrot (laktózt) tartalmaznak

Az Estelle tabletták tejcukrot (laktóz-monohidrát) tartalmaznak. Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Mely esetekben ajánlatos orvoshoz fordulni?

A fogamzásgátló szedésének ideje alatt orvosa rendszeres időközönként ellenőrzi a gyógyszer szedő nő egészségi állapotát. Általában évente szükséges ezt megtenni.

Mielőbb forduljon orvoshoz, aki

- bármilyen változást észlel egészségi állapotában, különösképpen az ebben a tájékoztatóban említettek esetében (nem szabad arról sem megfeledkezni, hogy a közelebbi hozzátartozóknál is kialakulhatnak ki az említett betegségek);
- csomót tapint az emlőjében;
- egyéb gyógyszerek alkalmazása válik szükségessé (lásd még az „Egyéb gyógyszerek és az Estelle” című részt);
- műtét vagy tartós ágyhoz kötöttséggel járó kezelés előtt áll (legalább 4 héttel korábban kérje orvosa tanácsát);
- szokatlanul erős hüvelyvérzést észlel;
- a készítmény alkalmazásának első hetében elfelejt bevenni egy vagy több tablettát, ill. a megelőző 7 napos időszakban nemi együttléte volt;
- a készítmény alkalmazása során két alkalommal észleli a megvonásos vérzése elmaradását, vagy gyanítja, hogy terhes (kizárólag orvosa javaslatára kezdje el a következő csomag Estelle szedését).

Hagyja abba a gyógyszer szedését és haladéktalanul forduljon orvoshoz, aki a következő, trombózis gyanúját felvető panaszokat és tüneteket észleli:

- makacs köhögés gyötri;
- heves, esetleg bal karjába sugárzó mellkasi fájdalmat érez;
- légszomj gyötri;
- szokatlan, heves, és hosszan tartó fejfájás vagy migrénes roham jelentkezik;
- részben, vagy teljesen elveszítette a látását, vagy kettős látás alakult ki;
- beszéde elkentté, ill. nehezítetté vált;
- hirtelen megváltozik, tompul a hallása, szaglása vagy ízérzékelése;
- szédülés vagy ájulás fordult elő;
- bármely testtáján izomgyengeség vagy zsibbadás jelentkezik;
- erős hasi fájdalmat érez;
- erős alsó végtagi fájdalom jelentkezik, vagy jelentős duzzanat alakul ki.

Hogyan kell szedni az Estelle tablettát?

A készítmény ajánlott adagja: minden nap be kell venni egy tablettát, szükség esetén kevés vízzel megkönnyítve a tabletta lenyelését, lehetőleg naponta hozzátétőleg ugyanabban az időpontban.

Az Estelle csomag 21 tablettát tartalmaz. A csomagoláson minden tabletta mellett fel van tüntetve bevételének esedékes napja. A csomagolásra nyomtatott nyíl irányát követve, naponta egy tablettát kell bevenni, amíg kiürül a csomag.

Ezt követően 7 napon keresztül nem kell szedni Estelle-t. A gyógyszereszünet rendszerint 2. vagy 3. napján menstruációs (megvonásos) vérzés jelentkezik.

Az utolsó tabletta bevétele utáni 8. napon újra kell kezdeni az Estelle szedését, nem törődve azzal, ha a vérzés ekkorra még nem szűnt meg. Ily módon a hétnek mindig ugyanazon a napján lehet megkezdeni az újabb csomagot, és a havi vérzés is a hónapnak mindig ugyanazon napjain jelentkezik.

Az alkalmazás módja: szájon át történő alkalmazásra.

A gyógyszer bevételének ideje:

- aki az előző hónapban nem szedett hormontartalmú fogamzásgátlót, a menstruációs ciklus (vagyis a havi vérzés) első napján kezdje el az Estelle szedését; a csomagoláson a hét aktuális napjának nevével megjelölt tablettát vegye be (ha például pénteken jelentkezett a havi vérzés, a „P” feliratú tablettát válassza). Ezt követően a hét napjainak sorrendjében haladva szedje a gyógyszert. A ciklus 2. - 5. napján is elkezdheti a gyógyszer szedését, ebben az esetben azonban (az első csomag esetében) 7 napon keresztül kiegészítő (pl.: óvszer) fogamzásgátló módszereket is alkalmaznia kell.
- Aki más, kombinált fogamzásgátló tablettáról, hüvelygyűrűről vagy (fogamzásgátló) tapaszról tér át az Estelle szedésére, azt a korábbi fogamzásgátló utolsó aktív tablettájának (az utolsó hatóanyagot tartalmazó tabletta) bevétele utáni napon kell megkezdeni. (Ha nem biztos benne, hogy melyik az aktív, ill. az inaktív tabletta, kérje orvosa vagy

gyógyszerésze tanácsát.) Hüvelygyűrűről vagy transzdermális tapaszról való áttérés esetében az Estelle szedését lehetőleg az utolsó gyűrű vagy a cikluscsomag utolsó tapaszának eltávolításának napján kell elkezdeni, de legkésőbb akkor, amikor a következő felhelyezés esedékes lenne.

- *Aki csak progesztogént tartalmazó készítményről tér át az Estelle szedésére*, az bármikor abbahagyhatja a progesztogént tartalmazó tabletta szedését, és a következő napon (a megszokott időpontban) már Estelle-t vehet be. Mindazonáltal, ha az Estelle szedésének első 7 napján nemi együttlétre kerül sor, kiegészítő (barrier-elvű) fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell.
- *Aki korábban injekciós készítményt kapott, vagy akinek implantátumot ültettek be*, az a következő esedékes injekció beadásának időpontjában, vagy az implantátum eltávolításának napján kezdje el az Estelle szedését. Mindazonáltal, ha a gyógyszer szedésének első 7 napján nemi együttlétre kerül sor, kiegészítő (pl.: óvszer) fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell.
- *Aki röviddel ezelőtt szült*, orvosa azt tanácsolhatja, hogy várja meg az első, normális lefolyású havi vérzést, és csak akkor kezdje el a gyógyszer szedését. Olykor azonban korábban is elkezdhető a hormonális fogamzásgátlás; erről orvosnak kell döntenie. Aki szoptatja csecsemőjét, kizárólag orvosa javaslatára szedjen Estelle tablettát!
- *Vetélés, vagy terhesség-megszakítás után* pontosan követni kell az orvos utasításait!

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

Forduljon orvosához, ha túl sok Estelle-t vett be. Az Estelle túladagolása után nem észleltek súlyos egészségkárosodást. Aki túlságosan sok gyógyszert vett be, annál émelygés, hányás és hüvelyvérzés jelentkezhet.

Feltétlenül forduljon orvoshoz, akinek tudomására jut, hogy gyermek vette be a készítményt!

Abbahagyható-e az Estelle szedése?

Bármikor abbahagyható az Estelle szedése. Aki továbbra is el akarja kerülni a terhességet, kérje orvosa tanácsát a fogamzásgátlás számára legmegfelelőbb módjával kapcsolatban.

Aki azért hagyja abba a gyógyszer szedését, mert gyermeket szeretne, a fogamzást általában célszerű az első, természetes havi vérzés utánra halasztani. Ily módon ugyanis könnyebb kiszámítani a szülés várható időpontját.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Estelle-t?

- Ha 12 óránál rövidebb idő telt el a legutóbbi, esedékes adag bevételének tervezett időpontja óta, be kell venni a kimaradt tablettát, majd a megszokott módon folytatni az Estelle szedését. Ebben az esetben nem csökken a terhesség elleni védelem.
- Ha 12 óránál hosszabb idő telt el a legutóbbi, esedékes adag bevételének tervezett időpontja óta, a terhesség elleni védelem csökkenhet. Attól függően, hogy a tabletta a ciklus melyik napján maradt ki, kiegészítő fogamzásgátló módszert (pl. óvszer) kell alkalmazni. (A részleteket lásd a betegájékoztató irat 'Kihagyott tabletták' táblázatában is.)
- Aki egynél több tablettáról feledkezett el ugyanabból a buboréksomagolásból, kérje orvosa tanácsát.

Az első héten 1 tablettát elfelejtett bevenni: mielőbb vegye be a kimaradt tablettát, még abban az esetben is, ha a késedelem hosszúsága miatt valójában 2 tabletta bevétele szükséges. Ezt követően az előírt időpontokban kell szednie a gyógyszert, azonban 7 napon keresztül barrier-elvű fogamzásgátló eszközt (pl. óvszert) is alkalmaznia kell. Ha a megelőző 7 napos időszakban nemi együttlétre került sor, nem zárható ki a terhesség lehetősége, ezért haladéktalanul forduljon orvosához.

A második héten 1 tablettát elfelejtett bevenni: mielőbb vegye be a kimaradt tablettát, még abban az esetben is, ha a késedelem hosszúsága miatt valójában 2 tabletta bevétele szükséges. Ezt követően az előírt időpontokban kell szednie a készítményt. Ebben az esetben nem csökken a fogamzásgátló hatás, ezért nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszereket alkalmaznia.

A harmadik héten 1 tablettát elfelejtett bevenni: a következő 2 lehetőség közül választhat; s nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszereket alkalmaznia.

1. Mielőbb vegye be a kimaradt tablettát, még abban az esetben is, ha a késedelem hosszúsága miatt valójában 2 tabletta bevétele szükséges. Ezt követően az előírt időpontokban kell szednie a gyógyszert. A csomag kiürülése után haladéktalanul – gyógyszerszünet közbeiktatása nélkül – kezdje el a következő csomag Estelle szedését. Bár ebben az esetben csak a második csomag szedésének befejezésekor jelentkezik megvonásos vérzés, időközben pecsételő vagy áttöréses vérzés léphet fel.
– vagy –
2. Ne fejezze be a már megkezdett csomagot, hanem tartson (a kimaradt gyógyszerek napjait is beleszámítva) legfeljebb 7 napos gyógyszerszünetet, majd új csomagot megkezdve folytassa a készítmény szedését.

Abban az esetben, ha az aktuális csomag felhasználása során kimaradt néhány tabletta, és a gyógyszerszünet ideje alatt nem jelentkezik megvonásos vérzés, nem zárható ki a terhesség lehetősége.

Mi a teendő hányás vagy súlyos hasmenés esetén?

Aki az Estelle tabletta bevétele után 3-4 órán belül hány, vagy ha súlyos hasmenése van, annál fennáll a kockázata annak, hogy a készítmény hatóanyagai nem szívódnak fel teljes mértékben. Amennyiben a tabletta bevitelét követő 3-4 órában hány, ez olyan, mintha elfelejtett volna bevenni egy tablettát. Így ebben az esetben kövesse az elfelejtett tabletta bevitelére vonatkozó útmutatást. Ha súlyos hasmenése van, keresse fel orvosát.

Mi a teendő, ha késleltetni szeretné a havi vérzést?

Későbbre halaszthatja az esedékes havi vérzését, ha az Estelle csomag kiürülése után nem tart szünetet, hanem a következő nap újabb csomag megkezdésével folytatja a gyógyszer szedését. A második csomagban lévő gyógyszereket felhasználva a csomag kiürüléséhez szükséges ideig késleltetheti a menstruációt. Ez idő alatt áttöréses vagy pecsételő vérzés jelentkezhet. A második csomag kiürülése után tartson 7 napos gyógyszerszünetet, ennek letelte után folytathatja a készítmény szedését.

Mi a teendő, ha meg szeretné változtatni a havi vérzés kezdetének napját?

Aki az útmutatásokat pontosan betartva szedte a készítményt, annak négyhetenként, minden hónapban nagyjából ugyanazon a napon jelentkezik a havi vérzése. Ha más napra szeretné áthelyezni a menstruáció kezdetének napját, rövidítse meg (sohase hosszabbítsa) a következő gyógyszereszünetet. Tegyük fel, hogy általában pénteken kezdődik a havi vérzés, azonban azt szeretné, ha inkább kedden (vagyis 3 nappal korábban) jelentkezne. Ennek érdekében kezdje 3 nappal korábban a következő csomag gyógyszereinek szedését. Ha túlságosan rövid (3 nap vagy rövidebb) a gyógyszereszünet, annak ideje alatt nem lép fel megvonásos vérzés, ugyanakkor a következő csomag alkalmazásának ideje alatt áttöréses, ill. pecsételő vérzés jelentkezhet.

Mi a teendő, ha váratlanul hüvelyvérzés jelentkezett?

A kombinált fogamzásgátlók alkalmazásának első néhány hónapjában rendszertelen (pecsételő vagy áttöréses) vérzés jelentkezhet a szabályosan ismétlődő megvonásos vérzések közötti időszakokban. Lehetséges, hogy emiatt tisztasági betétet kell viselni, azonban továbbra is folytatni kell az előírt módon a gyógyszer szedését. Amint a szervezet alkalmazkodott a gyógyszer hatásaihoz, a rendszertelen vérzés is megszűnik (rendszerint 3 csomag felhasználása után). Ha makacsul fennáll, erősödik, vagy újból jelentkezik a vérzés, orvoshoz kell fordulni.

Mi a teendő, ha elmaradt egy havi vérzés?

Aki pontosan az útmutatásoknak megfelelően szedte a készítményt, nem hányt, és nem szedett más gyógyszereket, annál szinte kizárt a terhesség lehetősége. Szedje tovább az Estelle-t a megszokott módon.

Akinél egymás után kétszer is elmarad a havi vérzés, lehetséges, hogy teherbe esett. Haladéktalanul forduljon orvoshoz! Kizárólag a terhességi próbák elvégzése után, orvosa javaslatára folytassa az Estelle szedését!

Lehetséges mellékhatások

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

Kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő minden nőnél emelkedett a kockázata a vénákban (vénas tromboembólia (VTE)) és az artériákban (arteriás tromboembólia (ATE)) előforduló vérrögök kialakulásának. A kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával járó különböző kockázatokkal kapcsolatos, részletesebb információért lásd a „Tudnivalók az Estelle tabletta szedése előtt” című pontot.

Súlyos mellékhatások

Az Estelle tablettával összefüggő súlyos mellékhatásokat, és azok tüneteit lásd „Vérrögök”, valamint „Az Estelle és a rákbetegség veszélye” című szakaszokban.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Kombinált orális fogamzásgátlókkal (mint amilyen az Estelle) a következő mellékhatásokat hozták összefüggésbe.

Gyakori mellékhatás (100 nőből 1-10 esetben fordul elő):

- hányinger,
- hasi fájdalom,
- testtömeg-növekedés,
- fejfájás,
- depressziós hangulat,
- hangulati változások,
- emlőfájdalom,
- emlőérzékenység.

Nem gyakori mellékhatás (1000 nőből 1-10 esetben fordul elő):

- hányás,
- hasmenés,
- folyadékretenció,
- migrén,
- csökkent libidó (szexuális érdeklődés),
- emlő megnagyobbodás,
- bőrkütiés,
- csalánkiütés.

Ritka mellékhatás (10 000 nőből 1-10 esetben fordul elő):

- kontaktlencse intolerancia,
- túlérzékenység,
- testtömeg-csökkenés,
- emelkedett libidó (szexuális érdeklődés),
- hüvelyi folyás,
- emlőváladékozás,
- göbyszerű beszűrődés (erythema nodosum),
- többalakú göbyszerű beszűrődés (erythema multiforme)
- a vénákban vagy artériákban kialakuló ártalmas vérrögök*, mint például:
 - a lábszárban vagy a lábban (azaz MVT- mélyvénás trombózis),
 - a tüdőben (azaz TE – tüdő embólia),
 - szívroham,
 - szélütés (sztrók),
 - mini-szélütés vagy átmeneti, szélütésszerű tünetek, amely átmeneti iszkémiás rohamként (TIA - tranziens ischaemiás attack) ismert,
 - a májban, hasban/beleekben, 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 korábban).

*Becsült gyakoriság, kombinált orális fogamzásgátlók egy csoportjával készült epidemiológiai tanulmány alapján. A vénás és artériás vérrög jelentése: bármilyen akadály vagy vérrög a perifériás vénában, a vénás keringés által szállított vérrög (például a tüdőbe, mely pulmonális embólia vagy pulmonális infarktus néven ismert, vérrög által okozott szívinfarktus, az agy oxigén-ellátásának akadályozottsága miatt kialakuló szélütés (sztrók)).

Örökletes angioödémában szenvedő nőknél az ösztrogén tartalmú gyógyszerek kiválthatják vagy súlyosbíthatják az angioödéma tüneteit (ld. még a „Tudnivalók az Estelle tabletta szedése előtt” pontot).

Kiválasztott mellékhatások leírása

A kombinált fogamzásgátlók szedésével kapcsolatos nagyon alacsony gyakoriságú és kései tünetű mellékhatásokat a következő felsorolás tartalmazza (lásd még a „Ne szedje az Estelle-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontokat):

Daganatok

- Az emlődaganat diagnózisának gyakorisága kissé emelkedett az orális fogamzásgátlót szedők körében. Mivel az emlődaganat ritka a 40 év alatti nőkben, az előfordulása alacsony az emlőrák átlagos kockázatával kapcsolatban. Az ok-okozati összefüggés a kombinált hormonális fogamzásgátlókkal ismeretlen.
- Májdaganatok (benignus és malignus).

Más esetek

- Hipertrigliceridémia (emelkedett vérzsír-szint, amely növeli a pancreatitis kockázatát kombinált orális fogamzásgátlót szedők körében).
- Magas vérnyomás.
- Olyan betegségek megjelenése vagy romlása, melyek kombinált orális fogamzásgátlókkal való kapcsolata nem megerősített. Ilyen a sárgaság és/vagy kolesztázis (epepangás) okozta viszketés, epekő-képződés, porfíria (metabolikus állapot), szisztémás lupus erythematosus (krónikus autoimmun betegség), hemolitikus uremiás szindróma (véralvadási betegség), Sydenham-féle kórea (neurológiai állapot), gesztációs herpesz (terhesség során jelentkező bőrelváltozás), otoszklerózis (a belsőfül csontos tokjának nem gyulladásos betegsége), ami különböző mértékű halláscsökkenéshez vezethet.
- Örökletes angioödémában (jellegzetessége a szemek, száj, torok, stb. hirtelen megdagadása) szenvedő nőknél a külsőleg adott ösztrogének kiválthatják vagy súlyosbíthatják az angioödéma tüneteit.
- Májfunkció-zavarok.
- Változások a glükóz-toleranciában vagy a perifériás inzulin-rezisztenciában.
- Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás.
- Kiloazma.

Kölcsönhatások

Váratlan vérzés és/vagy fogamzásgátlási hatástalanság adódhat más hatóanyagok és az orális kombinált fogamzásgátló kölcsönhatásából (pl. a közösleges orbáncfű gyógynövény kivona-

tai, epilepszia gyógyszerei, tuberkulózis ellenes szerek, HIV fertőzés és egyéb fertőzések kezelésére használt szerek (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Estelle”).

Hogyan kell az Estelle-t tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Estelle 0,075 mg/0,020 mg és 0,075 mg/0,030 mg gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését 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. § (6) 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-biztonsági Intézet engedélyezte az Estelle 0,075 mg/0,020 mg tabletta és 0,075 mg/0,030 mg tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mediner Kft..

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A gyógyszerek forgalomban lévő referens készítményekkel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták.

A referens készítmények a Meliane® 0,020 mg/0,075 mg bevont tabletta és a Femodene® bevont tabletta (Bayer Pharma) voltak. A Meliane bevont tabletta Magyarországon 1999 óta forgalomban van. A Femodene bevont tabletta 2009-2012 között párhuzamos import révén került Magyarországon forgalomba.

A készítmény hatóanyagai a gesztodén és az etinilösztadiol.

A készítmény terápiás javallata orális fogamzásgátlás, megegyezik a referens készítmény javallatával.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Estelle 0,075 mg/0,020 mg és Estelle 0,075 mg/0,030 mg tabletta gyógyszerkészítmények gesztodén és etinilösztadiol hatóanyagokat tartalmaznak.

A referens gyógyszerekkel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmények a Meliane 0,02 mg / 0,075 mg bevont tabletta és a Femodene bevont tabletta (Bayer Pharma AG) voltak.

II.2 Hatóanyagok

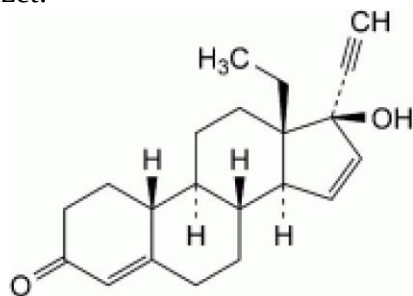
II.2.1 Gesztodén

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

Nemzetközi szabadnév (INN): gestodene

Kémiai név: 13-Etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregna-4,15-dién-20-in-3-on

Szerkezet:



Fehér vagy sárgás színű, kristályos por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, diklórmetánban bőségesen oldódik, metanolban oldódik, etanolban (96 %) mérsékelten oldódik, polimorfiára hajlamos.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz az utolsó lépésben használt oldószerekre, a szárítási veszteségekre, fémszennyezésre, az újravizsgálati időre és a csomagolásra. A készítménygyártó további kiegészítő követelményt alkalmaz a részecskeméret-eloszlásra vonatkozóan.

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 Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást.

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

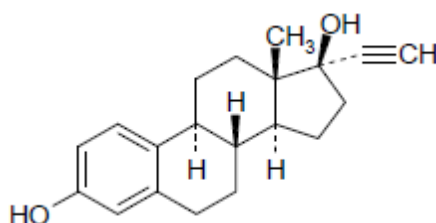
II.2.2 *Ethinilösztadiol*

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

Nemzetközi szabadnév (INN): Ethinylestradiol

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 sárgásfehér, kristályos por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, etanolban bőségesen oldódik.

A hatóanyaggyártásra vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártáspecifikus oldószer-maradékokra, újvizsgálati időre és a csomagolásra. A készítménygyártó további kiegészítő követelményt alkalmaz 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,

tó, 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 megfeleléseit a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A termékek külleme:

- 0,075 mg/0,02 mg tabletta: fehér, kerek, kb. 5,7 mm átmérőjű, amely egyik oldalán 'C', a másik oldalán '34' mélynyomású jelzéssel van ellátva;
- 0,075 mg/0,030 mg tabletta: fehér, kerek, kb. 5,7 mm átmérőjű, amely egyik oldalán 'C', a másik oldalán pedig '33' mélynyomású jelzéssel van ellátva.

Csomagolás: PVC/PVdC//Al buboréksomagolás és doboz.

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

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: laktómonohidrát, mikrokristályos cellulóz, povidon K-30, magnézium-sztearát, polakrilin-kálium.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek, kivéve a polakrilin-káliumot, ami USP minőségű. 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 termékekkel 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 megfelelése 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 2 éves lejárati 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

Az Estelle 0,075 mg/0,020 mg és Estelle 0,075 mg/0,030 mg tabletta 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 hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A gesztodén és etinilösztadiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges.

A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag 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 kombinált orális fogamzásgátlók a gonadotropinok szuppressziója révén fejtik ki hatásukat.

Bár a primer hatásmechanizmus az ovulációgátlás, más változások, köztük a cervikális nyák változása és az endometrium változása is érvényesülnek.

III.3 Farmakokinetika

A gesztodén gyorsan és teljes mértékben felszívódik a tápcsatornából. Biohasznosulása körülbelül 99%.

A szérumban a gesztodén elsősorban a nemihormon-kötő globulinhoz (SHBG-hez), és kisebb mértékben a szérumalbuminhoz kötődik. A gesztodén gyógyszer-koncentrációjának mindössze néhány %-a van jelen szabad szteroid formájában.

A gesztodén teljes mértékben metabolizálódik a C3-ketocsoport és a delta-4 kettőskötés redukciója és számos hidroxilezési lépés útján. Nem bizonyított, hogy etinilösztadiollal együtt alkalmazva a gesztodén jelenléte bármilyen jelentős hatást gyakorolna az etinilösztadiol kinetikájára.

A gesztodén szérumszintje két fázisban csökken. A metabolitok nagyobb mennyiségben választódnak ki a vizelettel, mint a széklettel.

Az etinilösztadiol gyorsan és teljesen felszívódik a tápcsatornából. Nagymértékben kötődik a szérumalbuminhoz, és fokozza az SHBG szérumkoncentrációját. A kezelési ciklus második felében éri el az egyensúlyi (steady state) koncentrációt, amikor a szérum gyógyszer-szintek körülbelül 25-50%-kal magasabbak, mint egyszeri adagolásnál.

Az etinilösztadiol preszisztémás konjugáción megy át (vékonybél nyálkahártya, máj) és bekerül az enterohepaticus keringésbe. A legfontosabb oxidációs reakció a citokróm P450 enzi-

mek által végzett 2-hydroxiláció. A számos különböző hidroxilezett és metilezett metabolit szabad metabolitok, valamint glükuronid-, ill. szulfátkonjugátumok formájában vannak jelen.

Az etinilösztadiol szérumszintje két fázisban csökken. Metabolitjai glükuronid-, ill. szulfátkonjugátumok formájában nagyobb mértékben ürülnek a széklettel, mint a vizelettel.

III.4 Toxikológia

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

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (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 gesztodén és etinilösztadiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Estelle 0,075 mg/0,020 mg és 0,075 mg/0,030 mg gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A beadvány referens készítményekkel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A szájon át alkalmazott gesztodén gyorsan és tökéletesen felszívódik. A 3,5 ng/ml-es legnagyobb szérumkoncentráció egyszeri alkalmazás után körülbelül egy óra múlva alakul ki. Az élettani hasznosulás kb. 99%.

A gesztodén a szérum albuminhoz és a nemi hormonokat megkötő globulinhoz (SHBG) kapcsolódik. Az SHBG növekedése, amelyet az etinilösztadiol indukál, az SHBG-hez kötődő mennyiséget növeli, az albuminhoz kötődő mennyiség rovására. A gesztodén valószínű eloszlási mennyisége 0,7 l/kg.

A gesztodén a szteroidok metabolizációjának jól ismert módján tökéletesen metabolizálódik. A szérumból lebomlás útján kiürülő mennyiség 0,8 ml/perc/kg.

A gesztodén szérumszintje két lépcsőben csökken. A végső kiürülési fázis kb. 12 órás felezési idővel jellemezhető. A gesztodént nem változatlan formában választja ki a szervezet. Anyagcseretermékei kb. 6:4 arányban választódnak ki a vizelettel, illetve az epével.

A gesztodén farmakokinetikai tulajdonságait az SHBG-szint határozza meg, amelyet az etinilösztadiol a háromszorosára növel. A naponta történő gyógyszereszedéskor a gyógyszer szérumszintje körülbelül négyszeres lesz, és a kezelési ciklus második felében áll be az egyensúlyi állapot.

A szájon át alkalmazott etinilösztadiol gyorsan és tökéletesen felszívódik. A kb. 65 pg/ml-es legnagyobb szérumkoncentráció 1,7 órán belül alakul ki. A felszívódás és a „first pass effect” során az etinilösztadiol nagymértékben metabolizálódik, ezért az átlagos orális biohasznosulása kb 45 %, mely 20-65% között jelentős individuális eltéréseket mutat.

Az etinilösztadiol nagymértékben, de nemspecifikusan kötődik a szérumalbuminhoz (kb. 98,5%), és az SHRG szérumkoncentrációjának növekedését indukálja. Az etinilösztadiol valószínű eloszlási mennyiségét 2,8-8,6 l/kg-ban határozták meg.

Az etinilösztadiol alárendelt a bélnyálkahártyában és a májban történő preszisztemikus konjugációnak. Elsősorban aromatikusan hidroxiláció útján bomlik le, de ekkor sokféle hidroxilált és metilált anyagcsere-termék keletkezik, amelyek szabad metabolitokként a glukoronidokkal és szulfátokkal egyesülnek.

Az etinilösztadiol szérumszintje két fázisban csökken. A gyógyszer változatlan formában nem ürül ki. A metabolitok a vizelettel illetve az epével 4:6 arányban ürülnek. A metabolitok excreciójának felezési ideje kb. 1 nap.

A szérum végső diszpozíciós fázisa és a naponkénti bevétel következtében a felezési idő változó, az etinilösztadiol egyensúlyi állapota kb. 1 hét alatt áll be.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálatok

A kérelmező két bioegyenértékűségi vizsgálatot nyújtott be. Ezeket a kérelemben szereplő két fix hatásereőség kombinációval végezte, mindkettőt éhgyomri esetben.

0,075 mg gesztodén/0,030 mg etinilösztadiol

Egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú, kétperiódusú keresztezett, éhgyomri vizsgálat. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a teszt- (T), illetve a referens készítményből. A referens készítmény a Femodene® (Gynovin) bevont tabletta (Bayer Pharma) volt.

A két periódus között megfelelő kimosási idő telt el.

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 farmakokinetikai paraméterek: C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} ;
- további farmakokinetikai paraméterek: T_{max} , Residual area (%), K_{el} , $T_{1/2 el}$.

Az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutatónak megfelelően végezték el a T és R kezelések farmakokinetikai paramétereinek meghatározását, és az ezeknek a paraméterek alapján történő összehasonlításukat:

- leíró statisztikák a teszt és referencia készítmény elsődleges és másodlagos paramétereire (átlag, szórás, medián, range, %CV (variációs koefficiens)),
- nem-lineáris eloszlású adatok log-transzformációja az ANOVA analízis előtt (AUC és C_{max}),
- parametrikus ANOVA elemzés, amelyben a faktorok: készítmény, szekvencia, periódus, önkéntes a szekvenciába ágyazva (GLM ANOVA). Az elemzés kétoldali, 5%-os szignifikancia-szintet tekintve, az elsődleges paraméterekre,
- 90%-os konfidencia-intervallum meghatározás a Teszt- és Referencia csoportátalakok arányára (mint pontbecslésre) az elsődleges paraméterek esetében,
- T_{max} analízis nem-paraméteres módszerrel (Wilcoxon teszt).

Bioegyenértékűségi kritérium: a log-transzformált elsődleges paraméterekre a T és R kezelések LS átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne van a 80,00 - 125,00%-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagokra vonatkozóan.

Eredmények

G e s z t o d é n		
Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC _{0-t}	99,68%	95,56 % - 103,97%
AUC _{0-inf}	100,04%	95,95% - 104,30%
C _{max}	89,59%	85,33% - 94,06%
E t i n i l ö s z t r a d i o l		
A U C _{0-t}	102,56%	98,62% - 106,65%
AUC _{0-inf}	102,21%	98,33% - 106,24%
C _{max}	98,61%	93,39% - 104,12%

A két elsődleges paraméterre a 90%-os konfidencia intervallum benne van a 80,00-125,00%-os elfogadási tartományban, így a T és R kezelés bioegyenértékű a klasszikus bioekvivalencia-kritérium szerint éhgyomri esetben, mindkét hatóanyagra, összhangban az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutató (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**) követelményeivel.

0.075 mg gesztodén - 0.020 mg etinilösztadiol:

Egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisé, kétkarú, kétperiódusú keresztezett, éhgyomri vizsgálat. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a T, illetve R (Meliane® 0,020 mg/0,075 mg bevont tabletta) készítményből. A két periódus között megfelelő kimosási idő telt el.

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

Az adatok kiértékelése: a vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf};
- további farmakokinetikai paraméterek: T_{max}, Residual area (%), K_{el}, T_{1/2} el.

Az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutató megfelelően végezték el a teszt és referencia kezelések farmakokinetikai paramétereinek meghatározását, és az ezeknek a paraméterek alapján történő összehasonlításukat:

- leíró statisztikák a teszt és referencia készítmény elsődleges és másodlagos paramétereire (átlag, szórás, medián, range, %CV (variációs koefficiens)),
- nem-lineáris eloszlású adatok log-transzformációja az ANOVA analízis előtt (AUC és C_{max}),
- parametrikus ANOVA elemzés, amelyben a faktorok: készítmény, szekvencia, periódus, önkéntes a szekvenciába ágyazva (GLM ANOVA). Az elemzés kétoldali, 5%-os szignifikancia-szintet tekintve, az elsődleges paraméterekre,
- 90%-os konfidencia intervallum meghatározás a T és R csoportátlagok arányára (mint pontbecslésre) az elsődleges paraméterek esetében,

- T_{max} analízis nem-paraméteres módszerrel (Wilcoxon teszt).

Bioegyenértékűségi kritérium: a log-transzformált elsődleges paraméterekre a T és R kezelések LS átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne van a 80,00 - 125,00%-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagokra vonatkozóan.

Eredmények

G e s z t o d é n		
Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC _{0-t}	102,07%	94,73% - 109,97%
AUC _{0-inf}	103,15%	96,08% - 110,74%
C _{max}	93,28%	87,18% - 99,81%
E t i n i l ö s z t r a d i o l		
A U C _{0-t}	101,00%	96,99% - 105,18%
AUC _{0-inf}	102,01%	97,59% - 106,62%
C _{max}	96,54%	92,93% - 100,29%

A két elsődleges paraméterre a 90%-os konfidencia intervallum benne van a 80,00 - 125,00%-os elfogadási tartományban, így a T és R kezelés bioegyenértékű a klasszikus bioekvivalencia-kritérium szerint éhgyomri esetben, mindkét hatóanyagra, összhangban az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutató (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**) követelményeivel.

IV.3 Farmakodinámia

A kombinált orális fogamzásgátlók (COC) fogamzásgátló hatása különböző tényezők kölcsönhatásán alapul. Legfontosabb ezek közül az ovuláció gátlása, és a cervixnyák tulajdonságainak módosítása.

COC alkalmazása esetén szabályosabbá válnak a menstruációs ciklusok, enyhébb lefolyású a menstruáció, és csökken a havi vérzés intenzitása. Az utóbbi változás csökkentheti a vashiányos anémia kialakulásának veszélyét. Bizonyítottan csökken az endometrium- és ováriumkarcinómák kockázata. Ezen kívül a magasabb dózisú (0,05 mg etinilösztadiol) kombinált orális fogamzásgátlók szedésekor a petefészek ciszták, a kismedencei gyulladások, a jóindulatú emlőbetegségek és a méhen kívüli terhességek incidenciájának csökkenését észlelték. Nem ismert, hogy a kisebb hormontartalmú készítmények is nyújtanak-e hasonló előnyöket.

A gesztodén 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 vizsgálatok során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálatok bizonyították, hogy a kérelmezett gyógyszerek egyenértékűek a referens gyógyszerekkel, 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

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	- vénás thromboembolia, - artériás thromboembolia, - jóindulatú és rosszindulatú májtumorok, - emlőrák, - méhnyakrák, - örökletes angioödémára gyakorolt hatások, - a májfunkció zavarai, - hasnyálmirigy-gyulladás, - vérnyomás-emelkedés.
Fontos lehetséges kockázatok	- endogén depresszió/depressziós hangulat súlyosbodása, - Crohn betegség és colitis ulcerosa, - inzulin-rezisztencia.
Hiányzó információk	nincs azonosított hiányzó információ.

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 elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához.

A kombinált hormonális fogamzásgátlók Európai Unió szintű felülvizsgálatának eredményeként (2001/83/EK irányelv 31. cikkely szerinti eljárás) az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottsága (CHMP) a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazásához kiegészítő kockázat csökkentő intézkedések beveze-

tését írta elő tromboembólia kialakulása kockázatának csökkentése érdekében. Ezek a következők:

- kérdőív a felírók 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 gesztodént és etinilösztadiolt tartalmazó 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. Az Estelle 0,075 mg/0,020 mg tabletta és ESTELLE 0,075 mg/0,030 mg tabletta (Mediner Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Meliane 0,020 mg/0,075 mg bevont tabletta és Femodene bevont tabletta (Bayer Pharma AG) készítményekkel 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 gesztodén és etinilösztadiol két különböző hatáserősségű kombinációt tartalmazó készítménye. A kért javallat: orális fogamzásgátlás.

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

Az Estelle 0,075 mg/0,020 mg tabletta és az Estelle 0,075 mg/0,030 mg tabletta készítmények bioegyenértékűségét a Meliane 0,020 mg/0,075 mg bevont tabletta és Femodene bevont tabletta készítményekkel (Bayer Pharma AG) a kérelmező bizonyította. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

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