



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Adelle

3 mg/0,02 mg filmtabletta

3 mg/0,03 mg filmtabletta

(drospirenon/etinilösztadiol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Alvogen IPCo. S.r.l

Kelt: 2014. április 8.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	12
I. Bevezetés	13
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	14
II.2 Hatóanyag	
II.2.1 Drospirenon	14
II.2.2 Etinilösztadiol	15
II.3 Gyógyszerkészítmény	16
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	17
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	19
III.2 Farmakológia	19
III.3 Farmakokinetika	19
III.4 Toxikológia	19
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	19
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	20
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	21
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	21
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	21
IV.3 Farmakodinámia	23
IV.4 Klinikai hatásosság	23
IV.5 Klinikai biztonságosság	23
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	23
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	24
Osztályozás	25
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	25
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítményekre 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 az Alvogen IPCo. S.ár.l.

A készítmények hatóanyagai: drospirenon és etinilösztadiol. Filmtablettánként 3 mg drospirenon és 0,02 mg etinilösztadiolt, illetve 3 mg drospirenon és 0,03 mg etinilösztadiolt tartalmaznak.

Egyéb összetevők:

- 3 mg/0,02 mg filmtabletta:
 - tablettamag: laktóz-monohidrát, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, povidon, kroszkarmellóz-nátrium, poliszorbát 80 és magnézium-sztearát;
 - bevonat: részlegesen hidrolizált polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172);
- 3 mg/0,03 mg filmtabletta:
 - tablettamag: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kroszpovidon, povidon, poliszorbát 80, magnézium-sztearát
 - bevonat: részlegesen hidrolizált polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid (E172).

A filmtabletták külseje és csomagolása:

- a 3 mg/0,02 mg filmtabletta rózsaszínű, kerek,
 - a 3 mg/0,03 mg filmtabletta sárga, kerek
- /PVC/PVDC/Al buboréksomagolásban, dobozban

Az Adelle fogamzásgátló tabletták, és a terhesség megelőzésére szolgál.

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

Az ilyen, két hormont tartalmazó fogamzásgátló tablettákat "kombinált" fogamzásgátló tablettáknak hívják.

Tudnivalók az Adelle filmtabletta szedése előtt

Az Adelle filmtabletta rendelésekor a kezelőorvos kérdéseket fog feltenni a személyes kórelőzményről és a közeli rokonok betegségeiről. A orvos megméri a vérnyomást is, és az egészségi állapottól függően további vizsgálatokat is végezhet.

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

Ne szedje az Adelle filmtablettát,

- akinél jelenleg fennáll (vagy volt valaha) vérrög miatti szűkülése vagy eltömődése a láb (trombózis), a tüdő (pulmonáris embólia) vagy egyéb szervek ereiben,
- akinek szívrohamja vagy agyvérzése van (vagy volt valaha),
- akinek olyan betegsége van (vagy volt valaha) ami jelzése lehet a jövőben egy esetleg bekövetkező szívrohamnak (például angina pectoris, ami súlyos mellkasi fájdalmat okoz) vagy az agyvérzésnek (például átmeneti enyhe agyvérzés, maradványtünetek nélkül),
- akinek olyan betegsége van, ami fokozhatja a vérrög képződés kockázatát az artériákban. Ez a következő betegségekre vonatkozik:
 - diabétesz (cukorbetegség) károsodott erekkel,
 - nagyon magas vérnyomás,
 - nagyon magas vérzsírszint (koleszterin vagy trigliceridek),
- akinek véralvadási zavara van (pl. protein C hiány),
- akinek bizonyos típusú migrénje van, vagy volt valaha (úgynevezett fokális idegrendszeri tünetekkel),
- akinek hasnyálmirigy-gyulladása (pankreatitisz) van (vagy volt valaha),
- akinek májbetegsége van (vagy volt valaha), és a májfunkciója még nem normalizálódott,
- akinek a veséi nem működnek megfelelően (veseelégtelenség),
- akinek daganat van (vagy volt valaha) a májában,
- akinek emlőrákja vagy a nemi szerveket érintő daganata van (vagy volt valaha), vagy ha azt gyanítják, hogy ilyen daganata van,
- akinek tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzése van,
- aki allergiás az etinilösztadiolra vagy a drospirenonra, vagy az Adelle egyéb összetevőjére. Ez okozhat viszketést, bőrkiütést vagy puffedést.

Figyelmeztetések speciális betegcsoportok esetére

Gyermekepopuláció: az Adelle filmtabletta használata nem javasolt azoknál a nőknél, akiknél a havi vérzés nem kezdődött el.

Időskorú nők: az Adelle filmtabletta nem javasolt a menopauza után.

Májkárosodásban szenvedő nők: ne szedje az Adelle filmtablettát, akinek májbetegsége van (lásd még „Ne szedje az Adelle filmtablettát” és „Az Adelle filmtabletta fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

Vesekárosodásban szenvedő nők: ne szedje az Adelle filmtablettát, akinek gyenge a veseműködése vagy akut veseelégtelensége van (lásd még „Ne szedje az Adelle filmtablettát” és „Az Adelle filmtabletta fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

További figyelmeztetések és óvintézkedések

Néhány esetben az Adelle vagy bármelyik másik kombinált fogamzásgátló szedésekor fokozott elővigyázatossággal kell eljárni, és orvos rendszeresen megvizsgálhatja a beteget. Akire a következő állapotok valamelyike vonatkozik, tájékoztassa orvosát az Adelle szedésének elkezdése előtt. Abban az esetben is forduljon orvosához, az állapotok bármelyike kialakul vagy súlyosbodik az Adelle szedése alatt,

- akinek egyenes ági rokonai között bárkinek van, vagy volt valaha mellrákja;
- akinek májbetegsége vagy epehólyag betegsége van;
- aki cukorbeteg;
- aki depresszióban szenved;
- akinek Crohn-betegsége van vagy fekélyes vastagbélgyulladás (ulceratív kolitisz);
- akinek véralvadással összefüggő betegsége van: HUS (hemolitikus urémiás szindrómája), amely a véralvadás veseelégtelenséghez vezető rendellenessége;
- Akinek a vörösvérsejteket érintő öröklött betegsége van: sarlósejtes vérszegénység;
- aki epilepsziás (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Adelle filmtabletta”);
- akinek immunrendszer betegsége van: SLE (szisztémás lupusz eritematózus);
- akinek olyan betegsége van, ami a terhesség vagy nemi hormonok korábbi alkalmazása alatt jelentkezett (például hallásvesztés, vérképzési betegség: porfíria, bőrkiütés hólyagocskákkal a terhesség alatt (terhességi herpesz), az idegek olyan betegsége, ami a test hirtelen mozgásaival jár (Sydenham-féle korea);
- akinek májfoltjai vannak, vagy voltak valaha (sárgás-barna bőrelszíneződés főleg az arcon és a nyakon, úgy nevezett “terhesség foltok”); ebben az esetben kerülje a napon vagy ultraibolya sugárzáson való hosszas tartózkodást;
- aki örökletes angioödémában szenved, az ösztrogént tartalmazó termékek kiválthatják vagy súlyosbíthatják a betegség tüneteit. Aki az angioödéma tüneteit tapasztalja (mint pl. duzzadt arc, nyelv és/vagy torok és/vagy nyelési nehézségek vagy csalánkiütés légzési nehézségekkel) azonnal forduljon orvosához.

Az Adelle filmtabletta és a vénás vagy artériás vérrögzépződés

Bármilyen kombinált fogamzásgátló tablettát, többek között az Adelle szedése is, növeli a *vénás vérrögzépződés* (vénás trombózis) kialakulásának kockázatát a fogamzásgátló tablettát nem szedő nőkkel összehasonlítva.

A vénás vérrögzépződés kockázatát kombinált fogamzásgátlót szedőknél a következők növelik:

- idős kor,
- túlsúly,
- ha közeli hozzátartozójának fiatal korában bármikor vérrög volt a lábában, a tüdejében (pulmonáris embólia) vagy egyéb szervében,
- ha műtét előtt áll, ha súlyos balesete volt, vagy hosszú ideje ágyhoz kötött. Fontos közölnie orvosával, hogy Adelle-t szed, mivel előfordulhat, hogy abba kell hagyni a szedését. Kezelőorvosa meg fogja mondani, mikor kezdheti újra. Ez általában két héttel az után történik meg, hogy már teljesen járóképessé vált.

A vérrögzépződés esélye megnövekszik annál, aki fogamzásgátló tablettát szed:

- évente 100.000 fogamzásgátló tablettát nem szedő és nem terhes nő közül 5-10-nél képződhet vérrög,
- évente 100.000 Adelle-hez hasonló fogamzásgátló tablettát szedő nő közül 30-40-nél képződhet vérrög, a pontos szám nem ismert,
- évente 100.000 terhes nő közül körülbelül 60-nál képződhet vérrög.

A vérrög a vénákon keresztül a tüdőbe juthat és eltömítheti az ereket (tüdőembólia). A vénákban a vérrögzépződés az esetek 1-2%-ban halálos lehet.

A kockázat szintje változhat aszerint, hogy milyen típusú fogamzásgátlót szed. Beszélje meg orvosával a rendelkezésre álló lehetőségeket.

A kombinált fogamzásgátlók szedése kapcsolatban áll az *artériás vérrögzépződés* (artériás trombózis) fokozott kockázatával, pl. a szív ereiben (szívroham) vagy az agyban (agyvérzés).

Az artériás vérrögzépződés kockázatát kombinált fogamzásgátlót szedőknél a következők növelik:

- ha dohányzik; az Adelle szedésekor erősen ajánlott abbahagyni a dohányzást, különösen, ha 35 évesnél idősebb,
- ha emelkedett a vérzsír szintje (koleszterin vagy triglicerid),
- ha túlsúlyos,
- ha közeli hozzátartozójának fiatal korában szívroham vagy agyvérzése volt,
- ha magas a vérnyomása,
- ha migrénje van,
- ha szívproblémái vannak (érrendszeri panaszok, szívritmus zavar).

Hagyja abba az Adelle szedését, és azonnal keresse fel kezelőorvosát, aki a vérrögzépződés lehetséges jeleit tapasztalja, úgymint:

- súlyos fájdalom és /vagy duzzadás az egyik lábon,
- súlyos, hirtelen jelentkező mellkasi fájdalom, akár a bal karba sugárzik, akár nem
- hirtelen légszomj,
- hirtelen köhögés nyilvánvaló ok nélkül,
- szokatlan, súlyos vagy tartós fejfájás vagy a migrénes roham súlyosbodása,
- részleges vagy teljes vakság vagy kettős látás,
- beszédnehézség vagy beszédképtelenség,
- szédülés vagy ájulásérzés,
- gyengeség, furcsa érzés vagy zsibbadás a test egy részén.

Az Adelle filmtabletta és a daganatok

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

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

Ritka esetekben beszámoltak jóindulatú, és még annál is ritkábban rosszindulatú májdaganatról a tablettahasználók között. Szokatlan, erős hasi fájdalmak esetén a beteg forduljon az orvosához.

Vérzés a menstruációs időszakok között

Az Adelle filmtabletta szedésének első néhány hónapja során nem várt vérzés jelentkezhet (a tablettamentes héten túlmenően). Ha ez a vérzés néhány hónapnál tovább tart, vagy néhány hónap után jelentkezik, orvosnak kell megtalálnia az okot.

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

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

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

Egyéb gyógyszerek és az Adelle filmtabletta

Mindig közölje orvosával, akinek Adelle tablettát rendeltek, hogy milyen gyógyszereket, vagy gyógyhatású készítményeket szed. Szintén közölje bármely más orvossal vagy fogorvossal, aki egyéb gyógyszert ír fel Önnek, (vagy a gyógyszert kiadó gyógyszerésszel), aki Adelle tablettát szed. Tájékoztathatják ugyanis arról, hogy van-e szüksége kiegészítő fogamzásgátlásra (pl. óvszer), és ha igen, akkor mennyi ideig.

Néhány gyógyszer csökkentheti az Adelle hatását a terhesség megelőzésben, és áttöréses vérzést okozhat. Ide tartoznak:

- az alábbi betegségek kezelésére használt gyógyszerek:
 - epilepszia (pl. primidon, fenitoin, barbiturátok, karbamazepin, oxkarbazepin),
 - tuberkulózis (pl. rifampicin),
 - HIV fertőzés (ritonavir, nevirapin) vagy egyéb fertőzések (antibiotikumok, pl. grizeofulvin, ampicillin, tetraciklin),
 - magas vérnyomás, amely a tüdő ereit érinti (bozentán).
- a közönséges orbáncfű nevű gyógynövény.

Az Adelle befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, pl.

- ciklosporin tartalmú gyógyszereket,
- az epilepszia ellenes lamotrigint (ez a rohamok megnövekedett gyakoriságához vezethet).

Az Adelle egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Adelle kevés vízzel, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Laboratóriumi vizsgálatok

Akinek laboratóriumi vizsgálatra van szüksége, közölje orvosával vagy a laboratóriumi személyzettel, hogy fogamzásgátló tablettát szed, mivel a hormon tartalmú fogamzásgátló gyógyszerek néhány vizsgálat eredményét befolyásolhatják.

Terhesség

Terhességben nem szedhető az Adelle. Aki az Adelle szedése alatt lesz terhes, haladéktalanul hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon orvosához. Ha teherbe kíván esni, bármikor abbahagyhatja az Adelle szedését (lásd a „Ha abba akarja hagyni az Adelle szedését” fejezetet is).

Szoptatás

Az Adelle szedése szoptatás ideje alatt általában nem javasolt. Aki a szoptatás ideje alatt szedni kívánja a tablettát, kérje ki orvosa véleményét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Az Adelle filmtabletta laktózt (tejcukor) tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban figyelmeztetett, hogy tejcukorra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni az Adelle filmtablettát

Minden nap egy Adelle filmtablettát vegyen be, szükség esetén kevés vízzel. A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető, de a tablettákat minden nap közel azonos időben kell bevennie.

Egy csomag 21 tablettát tartalmaz. Minden tablettát mellett nyomtatva megtalálható a hétnek az a napja, amikor be kell venni. Ha például szerdán kezdi a szedést, kezdje a „Sz” felirat melletti tablettával. Kövesse a csomagon lévő nyíl irányát, amíg mind a 21 tablettát beszedte.

Ezt követően 7 napig ne vegyen be tablettát. A 7 tablettamentes nap során (tablettaszedési szünetnek is nevezik) vérzésnek kell kezdődnie. Ez az úgynevezett „megvonásos vérzés”, ami rendszerint a tablettaszedési szünet 2. vagy 3. napján jelentkezik.

Az utolsó Adelle filmtabletta bevitelét követő 8. napon (ez a 7 napos tablettaszünet után van) kell elkezdenie a következő csomag szedését, akkor is, ha a vérzés még tart vagy megszűnt.

Ez azt jelenti, hogy minden csomagot a hét ugyanazon napján kell elkezdenie, és a megvonásos vérzésnek minden hónapban azonos napon kell kezdődnie.

Ha így szedi az Adelle filmtablettát, védve van a terhesség ellen azon a 7 napon is, amikor nem szedi a tablettát.

Mikor kezdheti el az első csomag szedését

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

Mit tegyen, aki az előírtnál több Adelle filmtablettát vett be

Nincs arra vonatkozó adat, hogy túl sok Adelle filmtabletta bevétele súlyos károsodást okozna. Ennek ellenére, aki túl sok Adelle filmtablettát vett be, vagy akinek tudomására jut, hogy gyermek vett be tablettát, kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől.

Aki egyszerre több tablettát vett be, annak hányingere lehet vagy hányhat. Fiatal lányoknál hüvelyi vérzés jelentkezhetsz.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni az Adelle filmtablettát

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

Mi a teendő hányás vagy súlyos hasmenés esetén?

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

Mit kell tudni a menstruációs ciklus késletetéséről

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

Mit kell tudni a menstruáció első napjának megváltoztatásáról

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

Mit tegyen, aki abba akarja hagyni az Adelle szedését

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

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Adelle filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatásokat hozták kapcsolatba az Adelle filmtabletta alkalmazásával:

- gyakori (100-ból 1-10 esetben fordulhat elő): depressziós hangulat, fejfájás, migrén, hányinger, menstruációs zavarok, rendellenes méhvérzés (menstruációk közötti vérzés), emlőfájdalom, emlőfeszülés, fehérfolyás, candida (gombás fertőzés);
- nem gyakori (1000-ból 1-10 esetben fordulhat elő): magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, hányás, hasmenés, akne, ekcéma, bőrvizketés, kopaszság, emlő megnagyobbodás, csökkent vagy megszűnt libido (csökkent vagy megszűnt szexuális aktivitás) hüvelygyulladás, folyadék visszatartás, testsúlyváltozások;
- ritka (10 000-ból 1-10 esetben fordulhat elő): túlérzékenység, asztma, nagyothallás, vénás és arteriális erek elzáródása vérrög miatt, eritéma multiforme (célta-bla-alakú vörös kiütések vagy hólyagok), eritéma nodózum (fájdalmas, vöröses bőrcsomók), emlővélal-dekozás.

Hogyan kell az Adelle filmtablettát tárolni

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!

Gógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Adelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta
Adelle 3 mg/0,03 mg filmtabletta
Nyilvános értékelő jelentés

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. január 13-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítményekre 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 az Alvogen IPCo.S.ár.l (Luxemburg).

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtablettáknak a referens gyógyszerekkel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 3 mg/0,02 mg hatáserősség esetében a Yasminelle film-coated tablets, a 3 mg/0,03 mg hatáserősség esetében a Yasmin film-coated tablets (Schering, Magyarországon Yasminelle és Yadine filmtabletta néven vannak forgalomban).

A készítmények hatóanyagai: drospirenon és etinilösztadiol.

Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtabletta orális fogamzásgátlásra javasolt.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg /0,03 mg filmtabletta gyógyszerkészítmények drospirenont és etinilösztadiolt tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelem jogalapja: hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerekkel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 3 mg/0,02 mg hatáserősség esetében a 2006-ban nemzetközi eljárásban engedélyezett Yasminelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta, a nagyobb hatáserősség esetében a Yasmine 3 mg/0.03 mg filmtabletta (Schering SAS) utóbbi Magyarországon 2000-ben nemzeti eljárás során került engedélyezésre Yadine fimtabletta néven (Bayer).

II.2 Hatóanyag

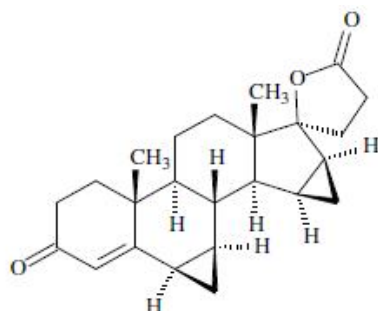
II.2.1 Drospirenon

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): drospirenone

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

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, oldódik metanolban, mérsékelten oldódik etanolban, bőségesen oldódik acetonban.

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-maradék vonatkozásában.

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

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

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újvizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

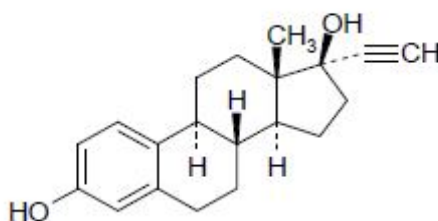
II.2.2 Etinilösztadiol

Az Etinilösztadiol 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): 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-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]fenantrén-3,17-diol

Szerkezet:



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

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 EMA Embergyógyászati bizottsága (CHMP) útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos a Ph. Eur.-ban. A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszer-könyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaznak oldószer-maradék és részecskeméret eloszlás vonatkozásában.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. etinilösztadiolra vonatkozó egyedi cikkelyével illetve általános cikkelyeivel és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertették.

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.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

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

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártásra vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újravizsgálati időre.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-ben megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez 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 eredményeképp a készítmények a következő összetevőket tartalmazzák:

- 3 mg/0,02 mg filmtabletta:
 - tablettamag: laktóz-monohidrát, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, povidon, kroszkarmellóz-nátrium, poliszorbát 80 és magnézium-sztearát;
 - bevonat: részlegesen hidrolizált polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172);
- 3 mg/0,03 mg filmtabletta:
 - tablettamag: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kroszpovidon, povidon, poliszorbát 80, magnézium-sztearát
 - bevonat: részlegesen hidrolizált polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid (E172).

A filmtabletták külseje:

- a 3 mg/0,02 mg filmtabletta rózsaszínű, kerek,
- a 3 mg/0,03 mg filmtabletta sárga, kerek.

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 referencia termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási 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 specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

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

A filmtabletták csomagolása: PVC/PVdC//Al buboréksomagolásban és dobozban.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 éves lejárati időt. A készítmény különleges tárolást nem igényel.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú 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 készítmények forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A drospirenon és etinilösztadiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagok vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen, hivatkozó (generikus) beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

Az Adelle 3 mg/0n02 mg és 3 mg/0m03 mg filmtabletták kombinált orális fogamzásgátló készítmények etinilösztadiol és a progesztogén drospirenon hatóanyaggal. Terápiás adagban a drospirenonnak antiandrogén és enyhe antimineralokortikoid tulajdonságai is vannak. Ösztrogén, glükokortikoid és antiglükokortikoid hatása nincs. Ez a drospirenonnak a természetes progeszteron hormonhoz hasonló farmakológiai profilt kölcsönöz.

III.3 Farmakokinetika

Az orálisan alkalmazott drospirenon gyorsan és csaknem teljesen felszívódik. Egyidejűleg történő táplálékbevitel nem befolyásolja a drospirenon biohasznosulását.

Az orálisan át alkalmazott etinilösztadiol gyorsan és tökéletesen felszívódik. Egyidejű táplálékbevitel csökkentheti az etinilösztadiol biohasznosulását.

III. 4 Toxikológia

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

III.5 Környezetterhelési kockázat-beccslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat beccslést, 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 drospirenon és etinilösztadiol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtabletta készítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtabletta orális fogamzásgátlásra javasolt.

A beadvány a referens készítményekkel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

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

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

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

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

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtablettáknak a referens gyógyszerekkel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 3 mg/0,02 mg hatáserősség esetében a Yasminelle film-coated

tablets, a 3 mg/0,03 mg hatáserősség esetében a Yasmin film-coated tablets (Schering, Magyarországon Yasminelle és Yadine filmtabletta néven vannak forgalomban).

Szabványos 2x2 keresztezett elrendezésű bioekvivalencia vizsgálatokat végeztek. Az önkéntesek éhgyomorra 3-3 (3 mg/0,02 mg hatáserősség), illetve 2-2 (3 mg/0,03 mg hatáserősség) tablettát vettek be a teszt, illetve a referencia készítményekből.

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

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

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

- elsődleges paraméterek: AUC_t , C_{max} ,
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el}

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha az AUC_{0-t} és a C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80,00 – 125,00% intervallumba estek.

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
<i>3 mg/0,02 mg hatáserősség</i>		
Drospirenon		
AUC_t	99.30%	97.17 – 101.51%
C_{max}	100.54%	94.3 -107.2%
Etinilösztadiol		
AUC_t	94.82%	90.38 – 99.47%
C_{max}	96.35%	90.80 –102.23%
<i>3 mg/0,03 mg hatáserősség</i>		
Drospirenon		
AUC_t	105,5%	103,0 – 108,1%
C_{max}	101,0%	96,1 – 106,2%
Etinilösztadiol		
AUC_t	104,6%	101,3 – 108,1%
C_{max}	101,1%	98,0 – 104,3%

Az eredmények alapján – mindjárt hatáserősség esetén – a vizsgált (teszt-) és a kiválasztott referens készítmények egyenértékűek.

IV.3 Farmakodinámia

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

IV.4 Klinikai hatásosság

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

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 Kockázatkezelési terv

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése.

Az Adelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta egyenértékűségét a Yasminelle filmtablettával (Bayer Pharma AG), a 3 mg/0,03 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a Yadine filmtablettával (Bayer Pharma AG) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány a drospirenon és etinilösztadiol két fix kombinációjának generikus készítménye. A kért javallat: orális fogamzásgátlás.

Az Adelle 3 mg/0,02 mg és 3 mg/0,03 mg filmtablettáknak a referens gyógyszerekkel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 3 mg/0,02 mg hatáserősség esetében a Yasminelle filmtabletta, a 3 mg/0,03 mg hatáserősség esetében a Yasmin (Yadine) filmtabletta volt.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező által bemutatott farmakovigilancia-rendszer leírása megfelel a követelményeknek. Folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás – akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik – bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező által benyújtott kockázatkezelési terv megfelelő, tartalmazza az azonosított és potenciális kockázatokat.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A 15/2012. (VIII. 22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának nem kell PSUR-t benyújtania mindaddig, amíg az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétette uniós referencia-időpontok listája (EURD) erről másképp nem rendelkezik.

Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a referens készítményekével.

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.

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Adelle
3 mg/0,02 mg filmtabletta
3 mg/0,03 mg filmtabletta
Nyilvános értékelő jelentés

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: