



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Roxanelle
3 mg/0,02 mg filmtabletta

(drospirenon/etinilösztadiol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Q Pharma Kft.

Kelt: 2014. december 9.

TARTALOM

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

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Q Pharma Kft.

A készítmény hatóanyagai: 3 milligramm (nem mikronizált) drospirenon és 0,02 milligramm etinilösztadiol filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- rózsaszín, aktív filmtabletták:
 - tablettamag: laktóz-monohidrát, poliakrilin-kálium, povidon K30, magnézium-sztearát;
 - filmbevonat: Opadry II Pink 85F34048, azaz makrogol 3350, titán-dioxid (E171), részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), talkum, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172);
- fehér, placebo filmtabletták:
 - tablettamag: laktóz-monohidrát, poliakrilin-kálium, povidon K30, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát;
 - filmbevonat: Opadry II white 85F18422, azaz makrogol 3350, titán-dioxid (E171), részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), talkum.

Az aktív (hatóanyagot tartalmazó) tabletták: rózsaszín, henger alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta, a placebo tabletták: fehér, henger alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta.

A filmtabletták színtelen, átlátszó PVC/PVDC//Al buboréksomagolásban és dobozban kerülnek forgalomba.

A Roxanelle filmtabletta fogamzásgátló tabletták, amely a terhesség megelőzésére szolgál. A rózsaszín, aktív tabletták kétféle női nemi hormont (drospirenot és etinilösztadiolt) tartalmaznak kis mennyiségben. Az inaktív, placebonak nevezett 7 fehér színű tabletták nem tartalmaznak hatóanyagot.

A kétféle hormont tartalmazó fogamzásgátlókat „kombinált” fogamzásgátlóknak nevezik.

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.

- Legyen óvatos és keresse fel kezelőorvosát, aki úgy gondolja, hogy vérrögképződésre utaló tünete van (lásd alább „Vérrögök”).

Tudnivalók a Roxanelle filmtabletta szedése előtt

Általános megjegyzések

A Roxanelle filmtabletta rendelése előtt a kezelőorvos személyes kórelőzményre, valamint a közeli rokonok betegségére vonatkozó kérdéseket fog feltenni. Megméri a vérnyomást, és személyes állapottól függően további vizsgálatokat is végezhet.

Ebben a tájékoztatóban leírunk néhány olyan esetet, amikor abba kell hagyni a Roxanelle filmtabletta szedését, vagy amikor csökkenhet a Roxanelle filmtabletta megbízhatósága. Ezekben az esetekben tartózkodni kell a nemi élettől, vagy más, kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (például óvszer vagy egyéb barrier-elvű módszer). Nem alkalmazható a naptármódszer vagy az ébredési testhőmérséklet mérése. Ezek a módszerek megbízhatatlanok lehetnek, mivel a Roxanelle filmtabletta módosítja a testhőmérséklet havi ingadozásait, illetve a méhnyaknyák összetételének ciklusos változásait.

Fontos tudni, hogy – a többi szájon át szedhető fogamzásgátlóhoz hasonlóan – a Roxanelle filmtabletta sem nyújt védelmet a HIV-fertőzéssel (AIDS), és a többi, nemi úton terjedő betegséggel szemben.

Az orvos által meghatározott rendszerességgel részletes vizsgálatra van szükség.

Akinek olyan szokatlan tünetei jelentkeznek, mint a megmagyarázhatatlan mellkasi-, hasi- vagy lábfájdalom, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mikor nem szabad szedni a Roxanelle filmtablettát

Ne szedje a Roxanelle-t, akinél az alább felsorolt állapotok valamelyike fennáll és haladéktalanul beszélje meg a kezelőorvosával, hogy ez esetben melyik születésszabályozó módszer lenne megfelelőbb:

- akinek vérrög van (vagy valaha volt) a lábszárának (mélyvénás trombózis, MVT), tüdejének (tüdőembólia, TE) vagy más szervének vérerében;
- 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) van vagy akinél az agyi véráramlás átmeneti zavara (TIA – transziens iszkémiás attack) áll fenn (vagy valaha fennállt);
- 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);
- akinek májbetegsége van (vagy volt korábban), és a májfunkciós értékei még nem normalizálódtak;
- ha a veséi nem működnek megfelelően (veseelégtelenség).
- akinek májdaganata van vagy volt korábban;
- akinek emlődaganata vagy a nemi szerveket érintő daganata van (vagy volt korábban), vagy ennek gyanúja áll fenn;
- akinek tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzése van;
- aki allergiás a drospirenonra vagy az etinilösztadiolra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére. Ez viszketést, bőrkiütést vagy duzzadást okozhat.

Sürgősen forduljon orvoshoz, aki vérrögre utaló tünetet észlel, ami azt jelentheti, hogy vérrög képződött a lábszárában (azaz mélyvénás trombózis), a tüdejében (azaz tüdőembólia), szívromba vagy szélütése van.

Tájékoztassa kezelőorvosát, akire az alábbi állapotok bármelyike érvényes, ez az állapot a Roxanelle alkalmazása során kialakul, vagy súlyosbodik:

- akinek közvetlen családjában van vagy valaha is volt emlőrákja;
- akinek májbetegsége vagy epehólyag-betegsége van;
- aki cukorbeteg;
- aki depresszióban szenved;
- aki epilepsziás (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Roxanelle filmtabletta” című részt);
- akinek olyan betegsége van, ami a terhesség vagy nemi hormonok korábbi alkalmazása alatt jelentkezett: például hallásvesztés, porfíria (vérképzési betegség), terhességi herpesz (bőrkiütés hólyagocskákkal a terhesség alatt), Sydenham-féle korea (az idegek olyan betegsége, ami a test hirtelen mozgásaival jár);
- akinek májfoltjai vannak vagy voltak valaha (sárgás-barna bőrelszíneződés, úgy nevezett „terhességi foltok”, különösen az arcon); ebben az esetben kerülje a napon vagy ultraibolya sugárzásban való hosszas tartózkodást;
- aki örökletes angioödémában szenved, annál az ösztrogént tartalmazó termékek kiválthatják vagy súlyosbíthatják az angioödéma tüneteit, mint például duzzadt arc, nyelv és/vagy torok, és/vagy nyelési nehézségek vagy csalánkiütés légzési nehézségekkel;
- aki Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenved (idült gyulladásos bélbetegség);
- aki szisztémás lupusz eritematózusban szenved (SLE - egy olyan betegség, ami a természetes védekezőképességét befolyásolja);
- aki hemolitikus urémiás szindrómában szenved (HUS – egy olyan véralvadási zavar, ami veseelégtelenséget okoz);
- aki sarlósejtes vérszegénységben szenved (a vörösvértestek örökletes betegsége);
- akinek emelkedett a vérsírszintje (hipertrigliceridémia), vagy a családi kórtörténetében szerepel ilyen állapot. A hipertrigliceridémiát összefüggésbe hozták a pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás) kialakulásának emelkedett kockázatával;
- akinél műtéti beavatkozást szükséges végezni, vagy hosszú ideig fekvőbeteg (lásd a

- „Vérrögök” pontot);
- aki nemrégiben szült, annál fokozott a vérrögök kialakulásának kockázata. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szülés után mennyi idő elteltével kezdheti meg a Roxanelle szedését;
- akinél a bőr alatt lévő vénák gyulladása áll fent (felszínes tromboflebitisz);
- akinek visszértágulatai vannak.

Vérrögök

A kombinált hormonális fogamzásgátlók, mint például a Roxanelle alkalmazása növeli a vérrögök kialakulásának kockázatát ahhoz képest, mintha nem használna ilyen készítményt. Ritka esetben egy vérrög elzárhat egyes vérereket, és ez súlyos problémákhoz vezethet.

A vérrögök az alábbi helyeken alakulhatnak ki:

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

A vérrögök által okozott problémákból történő felépülés nem mindig teljes. Ritkán súlyos, tartós hatások maradhatnak vissza, illetve nagyon ritkán ezek halálos kimenetelűek is lehetnek. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a Roxanelle alkalmazása következtében kialakuló, ártalmatlan vérrögök előfordulásának összesített kockázata alacsony.

Hogyan ismerhető fel a vérrög:

Az észlelhető tünetek (bármelyike vérrögre utal)	Mi az, amitől szenvedhet?
• az egyik lábszár duzzanata vagy a lábszárban vagy lábbon 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 fentiekkel kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával, mivel ezeknek a tüneteknek egy része – mint például a köhögés vagy légszomj – összekeverhető enyhébb kórlapothat tüneteivel is, úgymint a légúti fertőzéssel (pl. „közönséges megfázás”).	Tüdőembólia

Az észlelhető tünetek (bármelyike vérrögre utal)	Mi az, amitől szenvedhet?
A tünetek leggyakrabban az egyik szemben jelentkeznek: • azonnali látásvesztés vagy • fájdalommentesen kialakuló homályos látás, ami látásvesztésig romolhat.	Retinális véna trombózis (vérrög a szemben)
• Mellkasi fájdalom, kellemetlenség, nyomás, nehézség, • a mellkas, a kar vagy a szegycsont alatti terület összenyomásának érzése vagy teltségérzés, • teltségérzés, emésztési zavar vagy fulladásérzés, • a hátba, állkapocsba, 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, • 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.	Szélütés (sztrók)
• Duzzanat és a végtag enyhén kékes elszíneződése, • súlyos hasfájás (akut has).	Más vérereket elzáró vérrögök

Vénás vérrögök

Milyen következményekkel járhat, ha vérrög alakul ki valamelyik vénában?

- A kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazását összefüggésbe hozták a vénákban kialakuló vérrögök (vénas trombózis) emelkedett kockázatával. Ugyanakkor ezek a mellékhatások ritkák. Leggyakrabban a kombinált hormonális fogamzásgátló alkalmazásának első évében alakulnak ki.
- Ha a lábszár vagy láb valamely vénájában vérrög alakul ki, akkor az mélyvénás trombózist (MVT) okozhat.
- Ha 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 trombózisa) is kialakulhatnak.

Mikor a legnagyobb a vérrögök kialakulásának 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, mint annál, aki nem szed semmilyen kombinált hormonális fogamzásgátlót.

Amikor valaki abbahagyja a Roxanelle szedését, akkor a vérrögök kialakulásának kockázata néhány héten belül visszaáll a normális szintre.

Mi a kockázata a vérrögök kialakulásának?

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

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

- Semmilyen kombinált hormonális fogamzásgátló 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.
- A drospirenont tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlót, így a Roxanelle filmtablettát alkalmazó 10 000 nő közül hozzávetőlegesen 9-12 nőnél alakul ki vérrög egy év alatt.
- A vérrögök kialakulásának kockázata az egyén személyes kórtörténetének függvényében változhat.

A vénás vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezők

A Roxanelle 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);
- aki valamelyik közvetlen családtagjának fiatal korában (pl. 50 éves életkor előtt) vérrög alakult ki a lábszárában, tüdejében vagy más szervében. Ebben az esetben örökletes véralvadási zavara lehet;
- akinél műtéti beavatkozást szükséges végezni, vagy valamilyen sérülés vagy betegség miatt hosszabb ideig fekvőbeteg, illetve ha a lábszára gipszkötésben van. Lehet, hogy abba kell hagyni a Roxanelle alkalmazását a műtét előtt néhány héttel vagy

amíg az illető kevésbé mozgékony. Ha abba kell hagynia a Roxanelle alkalmazását, akkor meg kell kérdezni a kezelőorvost, hogy mikor kezdheti el újra;

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

A vérrögök kialakulásának kockázata annál jobban emelkedik, minél több ilyen állapot áll fenn.

A repülőút (>4 órás) átmenetileg fokozhatja a vérröggképződés kockázatát, különösen akkor, ha a felsorolt tényezőkből néhány fennáll.

Artériás vérrögök

Hasonlóan a vénás vérrögökhöz, az artériás vérrögök is súlyos problémákat okozhatnak. Például szívrohamhoz vagy szélütéshez (sztrók) vezethetnek.

Az artériás vérrögök kialakulásának kockázatát növelő tényezők

Fontos megjegyezni, hogy a Roxanelle alkalmazása mellett kialakuló szívroham vagy szélütés kockázata nagyon alacsony, de emelkedhet annál,

- akinek életkora előrehaladottabb (35 éves életkor felett);
- aki dohányzik. Ha valaki kombinált hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, mint például a Roxanelle, javasolt, hogy szokjon le a dohányzásról. Ha nem tud leszokni a dohányzásról és 35 évesnél idősebb, akkor a kezelőorvos más típusú fogamzásgátló alkalmazását is javasolhatja;
- aki túlsúlyos;
- aki magas vérnyomásban szenved;
- aki valamelyik közvetlen családtagjának fiatal életkorban (körülbelül 50 éves kora előtt) szívrohama vagy szélütése volt. Ebben az esetben magasabb lehet a szívroham vagy a szélütés kockázata;
- akinek, vagy valamelyik közvetlen családtagjának magas a vérsírszintje (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. Akinél a Roxanelle alkalmazása során a fenti állapotok bármelyike változik, például ha dohányozni kezd, vagy egy közeli családagnál ismeretlen okból trombózis alakul ki, illetve sokat hízik, tájékoztassa a kezelőorvosát.

A Roxanelle filmtabletta és a daganatok

Kissé gyakrabban diagnosztizálnak mellrákot a kombinált fogamzásgátló tablettát használó nők között, de nem tisztázott, hogy a különbséget valóban a tabletta okozza-e. Lehetséges, hogy

azért fedeznek fel több esetben daganatot a tablettát szedők esetében, mert őket gyakrabban vizsgálja meg orvosuk. A kombinált fogamzásgátló tabletták használatának abbahagyását követően a mellrák előfordulása fokozatosan csökken. Fontos a mell rendszeres önvizsgálata, és amennyiben bármilyen csomót érez, keresse fel orvosát.

Ritkán jóindulatú, és még ritkábban rosszindulatú májdaganatról számoltak be fogamzásgátlót szedő nőknél. Szokatlan, erős hasi fájdalmak esetén forduljon orvosához.

Vérzés a menstruációs időszakok között

A Roxanelle filmtabletta szedésének első néhány hónapjában nem várt vérzés jelentkezhet (azon a héten kívül, amikor a fehér színű placebo tablettákat szedik). Ha ez a vérzés néhány hónapnál tovább tart, vagy néhány hónap után jelentkezik, orvosnak kell kivizsgálnia az okot.

Mi a teendő, ha nem jelentkezik vérzés a placebo tabletták szedése alatt? Aki az összes aktív, rózsaszín tablettát pontosan bevette, 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 a teherbeesés. Azonnal fel kell keresni a kezelőorvost. Nem szabad elkezdni a következő csomag szedését, amíg a terhességet ki nem zárják.

Egyéb gyógyszerek és a Roxanelle filmtabletta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, aki jelenleg vagy nemrégiben más gyógyszert szed(ett), ideértve a gyógynövény-készítményeket is. Így tájékoztatni tudják arról, hogy szükség van-e kiegészítő fogamzásgátlásra (például óvszer), és ha igen, akkor mennyi ideig kell alkalmaznia.

Néhány gyógyszer csökkentheti a Roxanelle filmtabletta terhesség-megelőző hatását, vagy nem várt vérzést okozhat. Ide tartoznak az alábbi betegségek kezelésére használt gyógyszerek:

- epilepszia (például primidon, fenitoin, barbiturátok, karbamazepin, oxkarbazepin),
- tuberkulózis (például rifampicin),
- HIV vírus fertőzés (például ritonavir, nevirapin) vagy egyéb fertőzések (például grizeofulvin, penicillin, tetraciklin tartalmú antibiotikumok),
- magas vérnyomás, amely a tüdő ereit érinti (boszentán).

Ilyen a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) nevű gyógynövényt tartalmazó gyógyszer is.

A Roxanelle filmtabletta befolyásolhatja más, egyidejűleg szedett gyógyszerek hatását, például

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

A Roxanelle filmtabletta egyidejű alkalmazása étellel vagy itallal

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

Laboratóriumi vizsgálatok

Akinél vérvizsgálat válik szükségessé, közölje orvosával vagy a laboratóriumi személyzettel, hogy fogamzásgátló tablettát szed, mivel a hormonális fogamzásgátlók néhány vizsgálat eredményét befolyásolhatják.

Terhesség és szoptatás

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

Terhesség

Aki terhes, nem szedheti a Roxanelle filmtablettát. Aki a Roxanelle filmtabletta szedése alatt lesz terhes, haladéktalanul hagyja abba a gyógyszer szedését és forduljon orvosához.

Aki teherbe kíván esni, bármikor abbahagyhatja a Roxanelle filmtabletta szedését.

Szoptatás

A Roxanelle filmtabletta szedése szoptatás ideje alatt általában nem javasolt. Aki a szoptatás ideje alatt szedni kívánja a tablettát, kérjük, kérje ki orvosa véleményét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Roxanelle filmtabletta laktózt tartalmaz

A rózsaszín, aktív filmtabletta 68,18 mg laktóz-monohidrátot, a fehér, inaktív (placebo) filmtabletta pedig 73,40 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként. Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy tejcukorra érzékeny, beszélje meg orvosával a gyógyszer szedését.

Hogyan kell szedni a Roxanelle filmtablettát

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Minden buboréksomagolás 28 db tablettát, mégpedig 21 db aktív, rózsaszín tablettát és 7 db fehér színű, placebo tablettát tartalmaz. A két különböző színű tablettát meghatározott sorrendben található a csomagoláson belül.

A Roxanelle filmtablettából minden nap egy tablettát kell bevenni, szükség esetén kevés vízzel. A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető, de a tablettákat minden nap közel azonos időpontban kell bevenni.

Nem szabad összekeverni a tablettákat: naponta egy rózsaszín tablettát kell bevenni az első 21 napban, majd naponta egy fehér tablettát az utolsó 7 napban. Ezután újra kell kezdeni a következő levél szedését (21 rózsaszín, majd 7 fehér tablettát). Így nincs tablettaszedési szünet a levelek között.

Mivel a tabletták összetétele eltérő, fontos, hogy a levél bal felső részében található első tablettával kezdődjön a szedés. A helyes sorrend betartása érdekében követni kell a csomagoláson lévő nyílak irányát.

A helyes szedés érdekében pontosan be kell tartani a betegájékoztatóban a jelzőcsíkról mondottakat.

Menstruációs vérzés: rendszerint az alatt a 7 nap alatt, amikor a placebo tablettákat szedi, vérzésnek kell kezdődnie (ez az úgynevezett „megvonásos vérzés”). Ez rendszerint az utolsó aktív, rózsaszín tablettát követő 2. vagy 3. napon kezdődik. Az utolsó fehér tablettát követően [s]el kell kezdeni a következő levél szedését akkor is, ha a vérzés még tart. Ez azt jelenti, hogy a következő levelet mindig *a hét ugyanazon napján* kell elkezdni, és a megvonásos vérzésnek minden hónapban a hét azonos napján kell kezdődnie.

Aki így szedi a Roxanelle filmtablettát, védve van a terhesség ellen azon a 7 napon is, amikor a placebo tablettákat szedi.

Mikor kezdhető el az első csomag szedése?

- *Aki nem használt hormontartalmú fogamzásgátlót az előző hónapban*
A Roxanelle filmtabletta szedését a ciklus első napján (azaz a menstruáció első napján) kezdje el. Ha a Roxanelle filmtabletta szedését a menstruáció 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 kiegészítő fogamzásgátló eljárást (például óvszert) is kell alkalmaznia.
- *Aki egy másik kombinált hormonális fogamzásgátlóról (COC), hüvelygyűrűről vagy transzdermális (fogamzásgátló) tapaszcól vált át*
Lehetőleg a korábban használt fogamzásgátló készítmény utolsó aktív (azaz utolsó hatóanyagot tartalmazó) tablettájának bevitelét követő napon, de legkésőbb az előző tablettamentes időszakát követő napon (vagy a korábbi fogamzásgátló utolsó inaktív, hatóanyagot nem tartalmazó tablettáját követő napon) kell elkezdni a Roxanelle filmtabletta szedését. Hüvelygyűrűről vagy transzdermális tapaszcól való áttérés esetében konzultáljon orvosával.
- *Aki csak progesztogén-tartalmú módszerről vált át (csak progesztogén-tartalmú tablettát, injekciót, implantátumot vagy progesztogént leadó méhen belüli eszközt - IUD).*
Bármelyik napon átválthat a csak progesztogén-tartalmú tablettáról, (az implantátumról vagy a méhen belüli eszköztől az eltávolítás napján válthat át, injekció esetében pedig akkor, amikor a következő injekció esedékes lenne), de mindegyik esetben kiegészítő fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell használnia az első 7 napban.

- *Vetélést vagy abortuszt követően.*
Kövesse orvosa utasítását.
- *Szülés után*
Szülés után a 21. és 28. nap között kezdhető el a Roxanelle filmtabletta szedése. Ha több mint 28 nappal később kezdik el a szedést, úgynevezett barrier-elvű módszert (például óvszert) kell használni a Roxanelle filmtabletta szedésének első 7 napján. Ha a szülést követően nemi együttlétre került sor a Roxanelle filmtabletta (ismételt) szedése előtt, először meg kell bizonyosodnia arról, hogy nem alakult ki terhesség, vagy meg kell várni a következő menstruációs vérzést.
- *Aki szoptat és szeretné (újra) elkezdni a Roxanelle filmtabletta szedését szülés után*
Lásd a „Szoptatás” című részt.

Mi történik, ha valaki az előírtnál több Roxanelle filmtablettát vett be

Nem számoltak be a Roxanelle filmtabletta túladagolásából származó súlyos káros hatásról. Aki egyszerre több tablettát vett be, annak hányingere lehet vagy hányhat. Fiatal lányoknál hüvelyi vérzés jelentkezhet.

Aki túl sok Roxanelle filmtablettát vett be, vagy tudomására jut, hogy gyermek vett be néhány tablettát, kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Roxanelle filmtablettát

A levél 4. sorában található tabletták hatóanyagot nem tartalmazó úgynevezett placebo tabletták. Ha ezek közül a tabletták közül felejtenek el bevenni egyet, annak nincs hatása a Roxanelle filmtabletta megbízhatóságára. A kifelejtett placebo tablettát ki kell dobni.

Ha az *első, második vagy harmadik sorba tartozó* aktív, rózsaszín, aktív tablettát felejtik el bevenni, az alábbiak szerint kell eljárni:

- aki 12 óránál rövidebb időt késelt a tablettá bevitelével, annak számára a fogamzásgátló hatás még megbízható. Vegye be a tablettát, amint az eszébe jut, és a következő tablettákat pedig a megszokott időpontban vegye be;
- aki 12 óránál hosszabb időt késlekedett a tablettá bevitelével, annál a terhesség elleni védelem csökkenhet. Minél több egymást követő tablettát hagyott ki, annál nagyobb a teherbeesés kockázata. Különösen nagy a terhességgel szembeni védelem elégtelenségének a kockázata azok esetében, akik a csomag elejéről vagy végéről hagytak ki rózsaszín tablettákat. Ezért az alábbi szabályokat kell követniük (lásd még a betegájékoztatóban közölt ábrát is):
 - aki több tablettát felejtett el bevenni a csomagtól: kérje ki orvosa véleményét.
 - aki egy tablettát hagyott ki az első héten: vegye be a kihagyott tablettát, amint az eszébe jut, még akkor is, ha ez két tablettá egy időben történő bevitelét jelenti. A következő tablettákat a szokásos időben vegye be és alkalmazzon kiegészítő fogamzásgátló módszert a következő 7 nap alatt, például használjon óvszert. Ha a tablettá kihagyása előtti héten szexuális együttlétre került sor, akkor lehet, hogy teherbe esett. 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 tablettá egy időben történő bevitelét jelenti. A tabletták

szedését a szokásos időben folytassa. A terhesség elleni védelem nem csökkent, nem szükséges kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazása;

- aki egy tablettát hagyott ki a harmadik héten, a következő lehetőségek közül választhat:
 - vegye be az elfelejtett tablettát, amint az eszébe jut, még akkor is, ha ez két tablettát egyidejű bevitelét jelenti. Szedje tovább a tablettákat a szokásos időben. A csomagban lévő fehér placebo tabletták szedése helyett haladéktalanul kezdje el a következő levél szedését. A placebo tablettákat dobja ki. Valószínűleg megvonásos vérzése csak a második levél szedésének a végén, a fehér placebo tabletták szedése idején lesz, de pecsételő vagy áttöréses vérzés a második levél szedése alatt is jelentkezhet,
 - abba is hagyhatja az aktív, rózsaszín tabletták szedését, és közvetlenül áttérhet a 7 fehér placebo tablettára (a placebo tabletták bevétele előtt jegyezze fel, hogy melyik napon felejtette el a tablettát). Aki a korábbi fix kezdőnapon akarja a következő csomag szedését elkezdni, *7 napnál rövidebb ideig* alkalmazza a placebo tablettát.
- Ha a két javaslat valamelyikét követi, a terhességgel szemben védett marad.
- Aki elfelejtette bevenni a tablettát, és az első placebo időszak alatt nem jelentkezik megvonásos vérzés, előfordulhat, hogy a teherbe esett. Forduljon orvosához, mielőtt a következő csomag szedését elkezdene.

Mi a teendő hányás vagy súlyos hasmenés esetén

Akinek a rózsaszín tabletták bevitelét követő 3-4 órán belül hány vagy súlyos hasmenése van, fennáll annak a veszélye, hogy a hatóanyagok 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 rózsaszín tablettát egy tartalék csomagból a lehető leghamarabb. Ha lehetséges, ezt a normális tablettaszedéshez képest *12 órán belül* vegye be. Ha ez nem lehetséges, vagy a 12 óra már eltelt, a „Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Roxanelle filmtablettát” pontban lévő utasításokat kell követnie.

Mit kell tudni a menstruációs ciklus késleltetéséről

Annak ellenére, hogy nem ajánlott, és csak orvosi tanácsra javasolt, késleltetheti a menstruációs ciklust (a megvonásos vérzést), aki a Roxanelle filmtabletta buborékcsoomagolásából nem szedi be a negyedik sorban lévő placebo tablettákat, hanem közvetlenül egy új csomag filmtabletta szedését kezdi el és folytatja a második csomag végéig. Pecsételő vagy áttöréses vérzést tapasztalhat a második csomag szedése alatt. A második csomag szedését a negyedik sorban lévő 7 fehér tabletták bevitelével fejezze be. Ezután kezdje el a következő csomagot.

Mit kell tudni a menstruáció első napjának megváltoztatásáról

Aki az utasítások szerint szedi a tablettákat, annak a menstruációja a placebo tabletták héten fog kezdődni. Ha meg akarja változtatni ezt a napot, csökkentse a placebo napok számát – azaz, amikor szedi a fehér tablettákat - (*de soha ne növelje ezt az időtartamot – 7 nap a maximum!*). Ha például a placebo tablettákat szokásosan pénteken kezdi el szedni és ezt keddre (3 nappal korábban) akarja változtatni, az új csomagot a szokásosnál 3 nappal korábban kell elkezdenie. Ha nagyon lerövidíti a placebo időszakot (például 3 napra vagy rövidebbre), előfordulhat, hogy

nem jelentkezik vérzés ebben az időszakban. Ezt követően pecsételést (vércseppeket vagy foltokat) vagy áttöréses vérzést észlelhet.

Aki abba akarja hagyni a Roxanelle filmtabletta szedését: ez bármikor abbahagyható. Aki nem kíván teherbe esni, kérje ki kezelőorvosa tanácsát egyéb megbízható születés-szabályozási módszerekről.

Aki gyermeket szeretne, hagyja abba a Roxanelle filmtabletta szedését, és a fogamzás előtt várja meg a következő természetes havi vérzés jelentkezését. Így könnyebben tudja majd kiszámítani a szülés várható időpontját.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Roxanelle 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 a Roxanelle következménye, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Kombinált hormonális fogamzásgátlót szedő minden nőnél emelkedett a kockázata a vénákban (véna-s tromboembólia) és az artériákban (arteriás tromboembólia) előforduló vérrögök kialakulásának. A kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával járó különböző kockázatokkal kapcsolatos, részletesebb információért kérjük, olvassa el a „Tudnivalók a Roxanelle alkalmazása előtt” című pontot.

A Roxanelle filmtablettát alkalmazók körében az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1-10 nőt érinthet):
 - hangulatváltozások
 - fejfájás
 - hasi fájdalom (gyomorfájás)
 - pattanás (akné)
 - emlőfájdalom, emlő megnagyobbodás, emlő érzékenység, fájdalmas vagy rendszertelen menstruáció
 - testsúlynövekedés.
- Nem gyakori mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1-10 nőt érinthet):
 - candida (gombás fertőzés)
 - herpesz (herpesz simplex)
 - allergiás reakciók
 - étváagnövekedés
 - depresszió, idegesség, alvászavarok
 - bizsergés érzése, szédülés (vertigo)
 - látászavarok
 - szívritmus-zavarok vagy szokatlanul gyors szívverés
 - vérrögekpződés (trombózis) a láb vagy a tüdő (tüdőembólia) ereiben, magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, migrén, visszerek
 - torokfájás
 - émelygés, hányás, gyomor- és/vagy bélgyulladás, hasmenés, székrekedés

- hirtelen kialakuló bőr- és/vagy nyálkahártya duzzanat (például nyelv vagy torok), és/vagy nyelési nehézség vagy csalánkiütés, valamint légzési nehézség (angioödéma), hajhullás (alopecia), ekcéma, viszketés, bőrkiütés, száraz bőr, bőrszírosodással járó bőrgyulladás (szeborreás dermatitisz)
 - nyakfájás, végtagfájdalom, izomgörcsök
 - hólyagfertőzés
 - csomók a mellben (jó- vagy rosszindulatú), nem terhes nőknél tejelválasztás (galactorrea), petefészek ciszták, hóhullámok, a menstruáció kimaradása, nagyon erős menstruáció, hüvelyi folyás, hüvelyszárazság, alhasi (medencetáji) fájdalom, méhnyakkenet eredményének megváltozása (Papanicolaou vagy Pap kenet), nemi vágy csökkenése
 - folyadék visszatartás, erőtlenység, túlzott szomjúság, fokozott izzadás
 - testsúlycsökkenés.
 - Ritka mellékhatások (10 000-ből legfeljebb 1-10 nőt érinthet):
 - a vénákban vagy artériákban kialakuló ártalmas vérrögök, mint például:
 - a lábszárban vagy a lábban (azaz mélyvénás trombózis)
 - szívroham
 - szélütés (sztrók)
 - mini-szélütés vagy átmeneti, szélütésszerű tünetek, amely átmeneti iszkémiás rohamként (TIA - tranziens iszkémiás attack) ismert
 - a májban, hasban/belekben, vesében vagy a szemben kialakuló vérrögök.
- Nagyobb lehet a vérrögök kialakulásának valószínűsége, ha fennáll bármilyen más állapot, ami növeli ezt a kockázatot,
- asztma
 - halláscsökkenés
 - eritéma nodórum (fájdalmas, vöröses bőrcsomók)
 - eritéma multiforme (céltábla-alakú vörös kiütések vagy hólyagok).

Hogyan kell a Roxanelle filmtablettát tárolni

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. szeptember 19-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 rendeletben foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyagai a drospirenon és az etinilösztradiol.

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta 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 Q Pharma Kft., Budapest.

A forgalomba hozatali engedély az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtablettának forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Yasminelle film-coated tablets (Bayer-Schering Pharma AG) volt. Ez a készítmény (Yasminelle filmtabletta) Magyarországon 2006 óta van forgalomban.

A készítmény terápiás javallata: orális fogamzásgátlás.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény drospirenont és etinilösztadiolt tartalmaz hatóanyagként.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Magyarországon 2006-ban engedélyezett Yasminelle 3mg/0.02 mg filmtabletta (Bayer Pharma AG) volt.

II.2 Hatóanyag

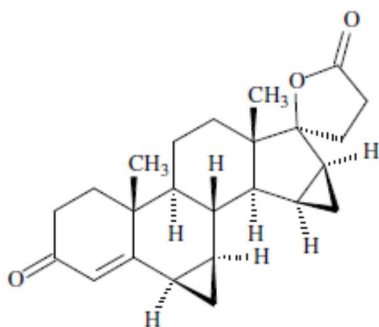
II.2.1 Drospirenon

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*]fenantrén-17,2'-(5*H*)-furán]-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, katalizátor-maradék és a csomagolás vonatkozásában.

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

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat 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 újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

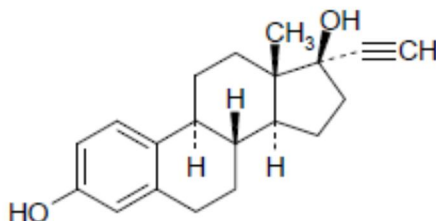
II.2.2 Etinilösztadiol

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

Nemzetközi szabadnév (INN): ethinylestradiol

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

Szerkezet:



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

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradék, újrvizsgálati idő és a csomagolás vonatkozásában.

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

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

alkalmazott referencia-anyagokat 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.

II.3 Gyógyszerkészítmény

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

A fejlesztés eredményeképpen a hatóanyagokat tartalmazó készítmény a következő összetevőket tartalmazza:

- aktív tabletta:
 - mag: laktóz-monohidrát, polakrilin-kálium, povidon K30 és magnézium-sztearát;
 - filmbevonat: makrogol 3350, titán-dioxid (E171), részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), talkum, vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid;
- placebo tabletta:
 - mag: laktóz-monohidrát, polakrilin-kálium, povidon K30, magnézium-sztearát és vízmentes koloid szilícium-dioxid;
 - filmbevonat: makrogol 3350, titán-dioxid (E171) és részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), talkum.

Az aktív (hatóanyagot tartalmazó) tabletta: rózsaszín, henger alakú, mindkét oldalán domború, míg a placebo tabletta: fehér, henger alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta.

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

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

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (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 mellékelték.

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

A termék csomagolása: 21+7 db filmtabletta szintelen, átlátszó 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 2 éves lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Roxanella 3 mg/0,02 mg filmtabletta 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 készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

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

III.2 Farmakológia

A Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta kombinált orális fogamzásgátló készítmény etinilösztadiol és a progesztogén drospirenon hatóanyaggal. Terápiás adagban a drospirenonnak antiandrogén és enyhe antimíneralokortikoid tulajdonságai is vannak. Ösztrogén, glükokortikoid és antiglükokortikoid hatása nincs. Ez a drospirenonnak a természetes progeszteron hormonhoz hasonló farmakológiai profilt kölcsönöz.

III.3 Farmakokinetika

A szájon át bevitt drospirenon gyorsan és csaknem teljesen felszívódik. Egyidejűleg történő táplálékbevitel nem befolyásolja a drospirenon biohasznosulását.

A szájon át alkalmazott etinilösztadiol gyorsan és tökéletesen felszívódik. Egyidejű táplálékbevitel a vizsgált alanyok körülbelül 25%-ában csökkentette az etinilösztadiol biohasznosulását, míg másokban nem volt megfigyelhető változás.

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 kockázatbecslés

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

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

A Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta orális fogamzásgátlásra javasolt.

A beadvány a referensként megnevezett készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapult. A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül saját klinikai vizsgálatot a kérelmező nem végzett. A benyújtott irodalmi összefoglalók megfelelőek.

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 koncentrációját 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 (nemi hormon-kötő globulin) 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 csúskonzentráció 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, valamint a kortikoid kötő globulin (CBG) szérumban koncentrációinak emelkedését indukálja. 5 l/kg-os látszólagos megoszlási térfogatot mutattak ki.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A vizsgálat típusa: nyílt, blokk randomizált, 2 karú, keresztezett, egyszeres dózisú éhgyomri, megfelelő kimosási periódussal.

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

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

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

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati (T) és a referens készítmény (R) esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_t , C_{max} ,
- másodlagos paraméterek: AUC_{0-72} , AUC_{0-inf} , MRT , T_{max} , $T_{1/2}$, k_{el} .

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

Az eredményeket az alábbi táblázatok mutatják be.

Drospirenon

Farmakokinetikai paraméter	Arány (T/R)	Konfidencia-intervallum
AUC_{0-t}	104,883 %	101,342-108,548%
C_{max}	95,833%	90,068-101,967%

Etinilösztadiol

Farmakokinetikai paraméter	Arány (T/R)	Konfidencia intervallum
AUC_t	102,391%	96,216-108,962%
C_{max}	100,044%	93,333-107,238%

Az eredmények szerint a vizsgált készítmény (Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta) és a referens készítmény bioegyenértékű.

IV.3 Farmakodinámia

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

IV.4 Klinikai hatásosság

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

IV.5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 Kockázatkezelése terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	• Vénás thromboembolia • Arteriális thromboembolia • Emlőrák • Jóindulatú és malignus májdaganatok • A májfunkció zavarai • Pancreatitis • Vérnyomásemelkedés • Az örökletes angioedemára gyakorolt hatás
Fontos lehetséges kockázatok	• Méhnyakrák • Az endogén depresszió súlyosbodása • Crohn betegség és colitis ulcerosa • Insulin-rezisztencia • Hyperkalaemia
Hiányzó információk	• Nincsenek

A Farmakovigilancia Tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok

Nincsenek folyamatban lévő vagy tervezett további farmakovigilancia-vizsgálatok/tevékenységek.

Az engedélyezést követő – a hatékonyságra vonatkozó – fejlesztési terv összefoglalása

Nincsenek engedélyezést követően tervezett hatásossági vizsgálatok.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
Vénás thromboembolia	Megtalálhatók az alkalmazási előírás 4.3 <i>Ellenjavallatok</i> között, valamint a 4.4 <i>Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések</i> , valamint a 4.8 <i>Mellékhatások</i> fejezetekben.	Nincs.
Arteriális thromboembolia		
Emlőrák		
Jóindulatú és malignus májdaganatok		
A májfunkció zavarai		
Pancreatitis		
Vérnyomásemelkedés	Ellenjavallat súlyos, tartósan fennálló, illetve terápia-rezisztens hypertóniában; szoros orvosi ellenőrzés, és esetlegesen megfelelő vérnyomáscsökkentő kezelés emelkedett vérnyomás esetén.	Nincs.
Az örökletes angioedemára gyakorolt hatás	Az örökletes angioedemában szenvedők szoros orvosi ellenőrzése.	Nincs.
Méhnyakrák	Szoros orvosi ellenőrzés.	Nincs.
Az endogén depresszió súlyosbodása	Az endogén depresszióban szenvedők szoros orvosi ellenőrzése.	Nincs.
Crohn betegség és colitis ulcerosa	A Crohn-betegségben, illetve colitis ulcerosában szenvedők szoros orvosi ellenőrzése és önmegfigyelése.	Nincs.
Inzulín-rezisztencia	A cukorbetegség szoros orvosi ellenőrzése és a rendszeres vércukorszintmérés.	Nincs.
Hyperkalaemia	A vesekárosodásban szenvedők, a magas normális káliumszintekkel rendelkezők és a káliumpóroló diuretikumokat szedők szoros orvosi felügyelete.	Nincs.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtabletta (Q Pharma Kft.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető referens Yasminelle filmtablettával (Bayer-Schering Pharma AG) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a drospirenon és az etinilösztadiol kombinációs generikus készítménye. A kért javallat: orális fogamzásgátlás.

A Roxanelle 3 mg/0,02 mg filmtablettának forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Yasminelle film-coated tablets (Bayer-Schering Pharma AG) volt. Ez a készítmény (Yasminelle filmtabletta) Magyarországon 2006 óta van forgalomban.

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

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

Roxanella
3 mg/0,02 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: