

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Adrienne 0,02 mg / 3 mg filmom obložene tablete (etinilestradiol, drospirenon)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Adrienne ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni lijeka Adrienne, korisnice mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Adrienne i za što se koristi?

Adrienne je lijek koji sadrži djelatne tvari etinilestradiol i drospirenon, dva različita ženska spolna hormona.

Adrienne je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Jasminelle 0,02 mg/3 mg comprimé pelliculé* odobrenom u EU. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Adrienne je kontracepcijska tableta i koristi se za zaštitu od trudnoće. Kontracepcijske tablete koje sadrže dva hormona zovu se „kombinirane“ tablete.

Kako djeluje Adrienne?

Kontracepcijski učinak lijeka Adrienne temelji se na interakciji različitih čimbenika, od kojih se najvažnijima smatraju inhibicija ovulacije i promjene endometrija.

Kako se primjenjuje Adrienne?

Ovaj lijek potrebno je uzimati točno onako kako je liječnik propisao.

Tablete Adrienne dolaze u dvije različite boje, ružičastoj i bijeloj i u blisteru su poredane po redu uzimanja.

Korisnica tablete može i ne mora uzimati uz obrok, ali ih je potrebno uzimati svakog dana u otprilike isto vrijeme.

Ružičaste tablete potrebno je uzimati tijekom prva 24 dana, a zatim bijele tablete zadnja 4 dana. Nakon toga potrebno je odmah nastaviti s novim blisterom. Između dva blistera tableta nema stanke.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Adrienne?

Budući da je Adrienne generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan s referentnim lijekom Jasminelle. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom tijekom jednakog vremena postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Adrienne?

Budući da je Adrienne generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Adrienne može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Potrebno je prestati uzimati lijek Adrienne i obratiti se liječniku u slučaju pojave slijedećih nuspojava:

- oticanje jedne noge ili oticanje duž vene na nozi ili stopalu osobito ako je praćeno:
 - bolom ili osjetljivošću u nozi, koji se mogu osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
 - povećana toplina zahvaćene noge,
 - promjena boje kože na nozi, npr. ako poblijedi, pocrveni ili poplavi.
- iznenadni neobjašnjivi nedostatak zraka ili ubrzano disanje,
- iznenadni kašalj bez očitog uzroka, uz moguće iskašljavanje krvi,
- oštra bol u prsištu koja se može pojačati kod dubokog disanja,
- jaka ošamućenost ili omaglica,
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca,
- jaka bol u želucu,
- trenutačni gubitak vida ili bezbolna zamućenost vida, koja može napredovati do gubitka vida,
- bol u prsištu, nelagoda, pritisak, težina,
- osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti,
- punoća, probavne tegobe ili osjećaj gušenja,
- nelagoda u gornjem dijelu tijela koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku ili želudac,
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica,
- izrazita slabost, tjeskoba ili nedostatak zraka,
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca,
- iznenadna slabost ili utrnulost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela,
- iznenadna smetenost, otežan govor ili razumijevanje,
- iznenadne poteškoće s vidom na jednom ili oba oka,
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije,
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka,
- gubitak svijesti ili nesvjestica s napadajima ili bez njih,
- oticanje i blago plavičasta boja ekstremiteta,
- jaka bol u trbuhu (akutni abdomen).

Navedeni simptomi mogu biti znak duboke venske tromboze, plućne embolije, tromboze retinalne vene, srčanog ili moždanog udara te krvnih ugrušaka koji su začepili druge krvne

žile. U slučaju da bolesnica primijeti neki od znakova ili simptoma mora potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Ostale nuspojave koje se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- promjene raspoloženja
- glavobolja
- mučnina
- bol u dojčkama, problemi s mjesečnicom, kao što su neuredan ciklus, izostanak mjesečnica.

Manje česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 100 bolesnika):

- depresija, nervoza, pospanost
- omaglica, osjećaj trnaca i bockanja
- migrena, varikoziteti vena, povišeni krvni tlak
- bol u želucu, povraćanje, loša probava, plinovi u crijevima, upala želuca, proljev
- akne, svrbež, osip
- dugotrajna tupina bolnost i bol, npr. bol u leđima, bolovi u udovima, grčevi u mišićima
- vaginalna gljivična infekcija, bol u zdjelici, povećane dojke, benigne kvržice u dojčkama, maternično/vaginalno krvarenje (koje obično prestaje tijekom neprekidnog liječenja), genitalni iscjedak, valunzi, upala rodnice (vaginitis), problemi s mjesečnicom, bolne mjesečnice, slabije mjesečnice, vrlo jake mjesečnice, suhoća rodnice, abnormalan bris cerviksa, smanjen seksualni interes
- gubitak energije, pojačano znojenje, zadržavanje tekućine
- povećanje tjelesne težine.

Rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- kandida (gljivična infekcija)
- anemija, povećanje broja trombocita u krvi
- alergijske reakcije
- hormonalni (endokrini) poremećaj
- pojačan apetit, gubitak apetita, abnormalno visoka koncentracija kalija u krvi, abnormalno niska koncentracija natrija u krvi
- izostanak orgazma, nesаница
- vrtoglavica, tremor
- očni poremećaji, npr. upala vjeđa, suhoća očiju
- abnormalno brz ritam srca
- upala vene, krvarenje iz nosa, nesvjestica
- povećan trbuh, crijevni poremećaj, osjećaj nadutosti, trbušna hernija, gljivična infekcija usta, zatvor, suhoća usta
- bol u području žučnih kanala ili žučnog mjehura, upala žučnog mjehura
- žutosmeđe mrlje na koži, ekcem, gubitak kose, upalne promjene kože slične aknama, suha koža, upalne kvržice u koži, pretjeran rast dlaka, kožni poremećaji, strije, kožne upale, upalne reakcije kože na svjetlo, kožni čvorići
- poteškoće ili bol pri spolnom odnosu, upala rodnice (vulvovaginitis), krvarenje nakon spolnog odnosa, prijelomno krvarenje, ciste u dojčkama, povećan broj stanica dojke

(hiperplazija), maligne kvržice u dojci, abnormalni rast sluznice vrata maternice, smanjenje ili stanjenje sluznice maternice, ciste jajnika (tekućinom ispunjene strukture nalik mjehurićima), povećanje maternice

- opće loše osjećanje
- gubitak tjelesne težine
- štetni krvni ugrušci u veni ili arteriji, na primjer:
 - u nozi ili stopalu (tj. duboka venska tromboza)
 - u plućima (tj. plućna embolija)
 - srčani udar
 - moždani udar
 - mali-moždani udari ili kratkotrajni simptomi slični simptomima moždanog udara, što se još zove prolazni ishemijski napadaj (TIA)
 - krvni ugrušci u jetri, želucu/crijevim, bubrezima ili oku

Nuspojave nepoznate učestalosti:

- preosjetljivost, eritema multiforme (osip sa crvenilom u obliku koncentričnih kružnica ili sa ranama).

Na koji način je lijek Adrienne odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Adrienne odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Jasminelle. Stoga je zaključeno da je kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Adrienne veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Adrienne?

Kako bi se osiguralo da se lijek Adrienne koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Adrienne, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika „venske i arterijske tromboembolije“ povezanog s primjenom lijeka Adrienne nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Nositelj odobrenja će zdravstvenim djelatnicima distribuirati edukacijski materijal u vidu liste provjere za liječnike, a s ciljem informiranja o rutinskim i dodatnim mjerama minimizacije rizika.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Adrienne

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Adrienne 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 06. veljače 2017. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o primjeni lijeka Adrienne, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u ožujku 2017.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Adrienne 0,02 mg / 3 mg filmom obložene tablete
(etinilestradiol, drospirenon)**

Datum: Ožujak 2017.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Adrienne 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 06. veljače 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za oralnu kontracepciju.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek pripada skupini fiksne kombinacije hormona progestagena i estrogena.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Adrienne 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Jasminelle nositelja odobrenja Schering S.A.S., odobrenog 2006. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Tablete Adrienne su pakirane u prozirni ili lagano neproziran PVC/PVDC/aluminijski blister. Svaki blister sadrži 24 filmom obložene tablete s djelatnim tvarima i 4 filmom obložene tablete bez djelatnih tvari tzv. placebo tablete. Tablete s djelatnim tvarima su ružičaste boje, okrugle, bez oznake, promjera 5,7 mm i debljine 3,5 mm. Svaka ružičasta tableta sadrži 0,02 mg etinilestradiola i 3 mg drospirenona. Placebo tablete su bijele boje, okrugle, bez oznake, promjera 5,7 mm i debljine 3,5 mm.

Pomoćne tvari u jezgri ružičaste tablete su laktoza hidrat, prethodno geliran kukuruzni škrob, magnezijev stearat, povidon K-30, umrežena karmelozanatrij i polisorbitat 80 dok ovojnica tablete čini Opadry II ružičasti.

Pomoćne tvari u jezgri bijele tablete su laktoza bezvodna, magnezijev stearat i povidon K-30, a ovojnica tablete čini Opadry II bijeli.

II.2 Djelatna tvar

Djelatne tvari su hormoni etinilestradiol i drospirenon. Obje djelatne tvari opisane su u Europskoj farmakopeji.

Etinilestradiol

Etinilestradiol je bijeli do blago žućkasto-bijeli, kristalni prašak, praktički netopljiv u vodi, dobro topljiv u etanolu (96%), topljiv u razrijeđenim lužnatim otopinama. Pokazuje polimorfizam.

Za djelatnu tvar etinilestradiol korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za djelatnu tvar etinilestradiol prijavljena su dva proizvođača, i oba posjeduju važeće Ovjernice za djelatnu tvar.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari oba proizvođača pozivaju se na CEP.

Zahtjev kakvoće za etinilestradiol obuhvaća odgovarajuće parametre ispitivanja propisane Ph.Eur. monografijom i Ovjernicama proizvođača. Sve metode analize za ispitivanje etinilestradiola također su u skladu s Ph. Eur. i Ovjernicama proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su certifikati analize oba proizvođača djelatne tvari a rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Oba proizvođača djelatne tvari provela su ispitivanje stabilnosti prema ICH protokolu na više serija etinilestradiola. Za etinilestradiol jednog proizvođača potvrđen je period retestiranja od 5 godina, a za etinilestradiol drugog proizvođača potvrđen je period retestiranja od 4 godine. U skladu s Ph. Eur. monografijom, etinilestradiol je potrebno čuvati u dobro zatvorenom originalnom spremniku.

Drospirenon

Drospirenon je bijeli do gotovo bijeli prašak praktički netopljiv u vodi, dobro topljiv u metilenkloridu, topljiv u metanolu, umjereno topljiv u etanolu 96%.

Za djelatnu tvar drospirenon također je korištena CEP procedura.

Zahtjev kakvoće u skladu je s Ph. Eur. monografijom za drospirenon i Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Priloženi su certifikati analize za drospirenon koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ovjernica dodatno navodi period retestiranja od 5 godina ako se djelatna tvar čuva u odgovarajućem primarnom spremniku koji je odobren u postupku izdavanja Ovjernice.

II.3 Lijek

U jednom blisteru lijeka Adrienne nalaze se ružičaste tablete s djelatnim tvarima i bijele placebo tablete. Cilj razvoja formulacije s djelatnim tvarima bio je razviti filmom obložene tablete istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari koje će biti bioekvivalentne referentnom lijeku Jasminelle, nositelja odobrenja Bayer-Schering S.A.S. Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije. Tijekom razvoja ispitana je kompatibilnost djelatnih s pomoćnim tvarima u formulaciji s ciljem dobivanja dobrih svojstava otpuštanja

djelatnih tvari iz filmom obloženih tableta te postizanja sličnog sastava s referentnim lijekom. Također je provedeno i ispitivanje bioekvivalencije kojim su ispitivani i referentni lijek potvrđeni kao ekvivalentni, a detalji studije prikazani su u dijelu *Klinički podaci*.

Proizvođač je prijavio tri proizvodne veličine serije lijeka za koje je priložio i odgovarajuće recepture. Proizvodni postupak je adekvatno opisan i validiran. Navedeni su svi parametri procesne kontrole i njihove granice kao i kritične faze proizvodnje koji se prate odgovarajućim metodama ispitivanja.

Zahtjev kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka sadrži sve potrebne parametre ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik, uz odgovarajuće granice zahtjeva. Postavljene granice su u skladu s ICH smjernicama i Ph. Eur. monografijama za farmaceutski oblik. Dostavljen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda. Također su priloženi certifikati analize za lijek, a rezultati ispitivanja su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće za puštanje lijeka u promet i pokazuju ujednačenu kakvoću lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti odobren je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz uvjet čuvanja lijeka na temperaturi ispod 30 °C. Provedeno je i ispitivanje fotostabilnosti u skladu s ICH smjernicom Q1B te je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svijetlo.

Tablete koje ne sadrže djelatne tvari (bijele placebo tablete) proizvedene su prema proizvodnoj recepturi koja u svom sastavu sadrži samo pomoćne tvari koje se uobičajeno koriste za proizvodnju ovog farmaceutskog oblika. Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su navedeni parametri procesne kontrole u pojedinim fazama proizvodnje. Priloženi su zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka. Za ispitivanje kakvoće placebo tableta, proizvođač koristi farmakopejske metode.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti, odobren je rok valjanosti placebo tableta od 36 mjeseci. Placebo tablete ne zahtijevaju posebne uvjete čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Adrienne je generički lijek referentnog lijeka Jasminelle te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, ne očekuje se da će stavljanje ovog lijeka na tržište predstavljati veći rizik za okoliš. Međutim lijek Adrienne je fiksna kombinacija djelatnih tvari etinilestradiola i drospirenona za koje je dokazan potencijal za predstavljanje rizika za vodeni okoliš što je odgovarajuće preneseno u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Uz zahtjev za stavljanje lijeka Adrienne 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete u promet dostavljeno je jedno ispitivanje bioekvivalencije. Budući da se lijek uzima neovisno o hrani, ispitivanje bioekvivalencije provedeno natašte se smatra dostatnim prema EMA smjernici *Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ***. Farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Adrienne 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete uspoređen je s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Jasminelle, nositelja odobrenja BAYER HEALTHCARE S.A.S, Francuska.

Provedeno je komparativno križno ispitivanje biorasploživosti tableta drospirenon/etinilestradiola primjenom tri tablete od 3 mg/0.02 mg ispitivanog lijeka ili referentnog lijeka u 34 ispitanice. Nakon posta tijekom noći, ispitanice su uzele dozu ispitivanog ili referentnog lijeka, sukladno randomizacijskoj shemi. Doziranje 3x jedna tableta (3 x 3 mg/0.02 mg) je predefiniрано протоколом i prihvatljivo iz razloga kako bi se osigurale mjerljive vrijednosti u plazmi tijekom perioda uzimanja uzoraka. Prvi uzorak krvi uzet je prije doziranja, a ostali uzorci su uzeti u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima do 120 sati nakon primjene lijeka. Period ispiranja bio je 28 dana. Tri ispitanice isključene su iz statističke analize. Analitička metoda je odgovarajuće validirana. Izračunat je omjer razlike kvadrata geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka te se njegovi 90% intervali pouzdanosti za sva tri primarna farmakokinetička parametra nalaze unutar zadanih granica za dokaz bioekvivalencije.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za drospirenon:

Tretman	AUC _{0-t} pg/ml/h	AUC _{0-∞} pg/ml/h	C _{max} pg/ml	t _{max} h	T _{1/2} h
Ispitivani lijek	1298613.57 ± 306671.62	1425273.89 ± 397173.36	85147.76 ± 15417.19	1.75	32.7
Referentni lijek	1306220.41 ± 306083.14	1413595.51 ± 359557.46	84901.19 ± 17256.05	1.75	31.9
*Omjer (90% CI)	99.32 (97.17 - 101.51)	100.21 (98.04 - 102.42)	100.54 (94.30 - 107.20)		
CV (%)	5.07	5.06	14.93		

AUC_{0-t} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t (72 h).

AUC_{0-∞} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.

C_{max} Najveća koncentracija analita u plazmi.

t_{max} Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

T_{1/2} poluvrijeme eliminacije

* ln-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za etinilestradiol:

Tretman	AUC _{0-t} pg/ml/h	AUC _{0-∞} pg/ml/h	C _{max} pg/ml	T _{max} h	T _{1/2} h
Ispitivani lijek	1431.6 ± 306.0	1607.4 ± 343.4	142.2 ± 28.6	1.75	15.0
Referentni lijek	1498.0 ± 265.2	1685.8 ± 289.1	147.4 ± 29.2	1.75	15.6
*Omjer (90% CI)	94.82 (90.38 - 99.47)	94.55 (90.37 - 98.91)	96.35 (90.80 - 102.23)		
CV (%)	11.13	10.48	13.80		

AUC_{0-t} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t (72 h).

AUC_{0-∞} Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.

C_{max} Najveća koncentracija analita u plazmi.

t_{max} Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

T_{1/2} poluvrijeme eliminacije

* ln-transformirane vrijednosti

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da se ispitivani lijek smatra bioekvivalentnim referentnom lijeku Jasminelle.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul I*.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul V*, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Adrienne.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za

lijek *Yaz 0,02 mg/3,0 mg filmom obložene tablete*, te prihvaćenog u EU i RH postupkom međusobnog priznavanja NL/H/1269/001/MR.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek *Adrienne* odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Jasminelle 0,02 mg / 3 mg comprimé pelliculé* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalencija lijeka *Adrienne* s referentnim lijekom *Jasminelle*.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka *Adrienne 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete*, dana 06. veljače 2017. godine