

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Visanne 2 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg dienogesta.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 62,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

bele ali skoraj bele, okrogle ploščate tablete s poševnimi robovi z vtisnjeno črko »B« na eni strani in premerom 7 mm

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

zdravljenje endometrioze

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Način uporabe

peroralna uporaba

##### Odmerjanje

Vsak dan je treba vzeti eno tableto brez premora, po možnosti vsak dan ob istem času, po potrebi z nekaj tekočine. Tableto se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Tablete je treba jemati neprekinjeno, ne glede na krvavitev iz nožnice. Ko so porabljene vse tablete iz enega pretisnega omota, je treba brez prekinitve nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Z zdravljenjem se lahko začne kateri koli dan menstruacijskega ciklusa.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Visanne je treba prenehati uporabljati katero koli hormonsko kontracepcijsko metodo. Če ženska potrebuje zaščito pred nosečnostjo, mora uporabljati nehormonske kontracepcijske metode (npr. pregradne metode).

##### Ravnanje v primeru pozabljenih tablet

Če ženska pozabi vzeti zdravilo Visanne, bruha in/ali ima drisko (v 3 – 4 urah po zaužitju tablete), se lahko učinkovitost zdravila zmanjša. Če pozabi vzeti eno ali več tablet, naj vzame eno tableto takoj, ko se spomni, in nato nadaljuje z jemanjem tablet naslednji dan ob običajnem času. Če se tableta zaradi bruhanja ali driske ne absorbira, je treba vzeti novo tableto.

### **Dodatne informacije za posebne skupine**

#### **Pediatrična populacija**

Zdravilo Visanne ni indicirano za uporabo pri deklicah pred menarho.

Varnost in učinkovitost zdravila Visanne so preučevali v nenadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je trajalo 12 mesecev, pri 111 mladostnicah (12 do < 18 let) s kliničnim sumom ali potrjeno endometriozo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### **Starejša populacija**

Ni indikacij za uporabo zdravila Visanne pri starejših bolnicah.

#### **Bolnice z okvaro jeter**

Zdravilo Visanne je kontraindicirano pri bolnicah, ki imajo ali so imele hudo jetrno bolezen (glejte poglavje 4.3).

#### **Bolnice z okvaro ledvic**

Ni podatkov, ki bi nakazovali na potrebo po prilagajanju odmerkov pri bolnicah z okvaro ledvic.

### **4.3 Kontraindikacije**

Glede na podatke o drugih zdravilih, ki vsebujejo samo progestagen, se zdravila Visanne ne sme uporabljati pri spodaj naštetih stanjih. Če se med uporabo zdravila Visanne pojavi katero od teh stanj, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati.

- prisotna venska trombembolija
- arterijska ali srčnožilna bolezen, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek, ishemična bolezen srca)
- sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne hormone, ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Opozorila**

Ker zdravilo Visanne vsebuje le progestagen, se lahko predpostavi, da zanj veljajo enaka posebna opozorila in previdnostni ukrepi, kot za druga zdravila, ki vsebujejo samo progestagen, čeprav vsa opozorila in previdnostni ukrepi ne temeljijo na izsledkih kliničnih študij z zdravilom Visanne.

Če se pojavi ali poslabša katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, je treba pri vsaki bolnici pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Visanne pretehtati koristi in tveganja.

- Močne krvavitve iz maternice

Krvavitve iz maternice, na primer pri ženskah z adenomiozo ali leiomiomi maternice, se lahko pri uporabi zdravila Visanne poslabšajo. Močna in neprekinjena krvavitev lahko povzroči anemijo; v nekaterih primerih hudo anemijo. V primeru anemije je potrebno razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Visanne.

- Spremembe v vzorcu krvavitev

Pri večini bolnic, ki so bile zdravljene z zdravilom Visanne, so se pojavile spremembe v vzorcu mesečnih krvavitev (glejte poglavje 4.8).

- Žilne bolezni

Glede na epidemiološke študije je le malo dokazov o povezanosti zdravil, ki vsebujejo samo progestagen, z večjim tveganjem za miokardni infarkt ali možgansko tromboembolijo. Tveganje za srčnožilne in možganske dogodke je bolj povezano z naraščajočo starostjo, hipertenzijo in kajenjem. Zdravila, ki vsebujejo samo progestagen, lahko pri ženskah s hipertenzijo rahlo povečajo tveganje za možgansko kap.

Nekatere študije kažejo rahlo večje tveganje za pojav venske tromboembolije (globoke venske tromboze, pljučne embolije) v povezavi z zdravili, ki vsebujejo samo progestagen, vendar to povečanje ni statistično značilno. Med splošno znanimi dejavniki tveganja za pojav venske tromboembolije (VTE) so pozitivna osebna ali družinska anamneza (VTE pri sorojencu ali enem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti), starost, debelost, dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi in hujše poškodbe. V primeru dolgotrajne imobilizacije je priporočljivo prekiniti z jemanjem zdravila Visanne (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in zdravljenje ponovno začeti šele dva tedna po popolni remobilizaciji.

V puerperiju je treba upoštevati večje tveganje za pojav tromboembolije.

Če se pojavijo simptomi arterijskega ali venskega trombotičnega dogodka ali sum na takšen dogodek, je treba zdravljenje takoj prenehati.

- Tumorji

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ( $RT = 1,24$ ) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, predvsem estrogensko-progestagenske pripravke. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Tveganje za odkritje raka dojke je pri ženskah, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo samo progestagen, verjetno podobno kot pri tistih, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Ker so za zdravila, ki vsebujejo samo progestagen, podatki pridobljeni pri veliko manjši populaciji žensk, so ti podatki manj zanesljivi kot za kombinirane peroralne kontraceptive. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, bioloških učinkov peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalnem stanju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale hormone, kakršnega vsebuje zdravilo Visanne, poročali o benignih, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje zdravilo Visanne, pojavijo

močne bolečine v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba v diferencialni diagnozi upoštevati možnost jetrnega tumorja.

- Osteoporoza

Spremembe mineralne kostne gostote (MKG)

12 mesecev trajajoče zdravljenje z zdravilom Visanne pri mladostnicah (12 do < 18 let) je bilo povezano z zmanjšanjem mineralne kostne gostote (MKG) v ledvenem delu hrbtenice (L2 – L4). Povprečna relativna sprememba MKG od izhodiščne vrednosti do konca zdravljenja je bila - 1,2 %, v razponu od - 6 % do 5 % (95 % interval zaupanja: - 1,70 % in - 0,78 %, n = 103). Ponovne meritve, 6 mesecev po zaključenem zdravljenju v podskupini z znižanimi vrednostmi MKG so pokazale trend okrevanja. (Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti: - 2,3 % ob koncu zdravljenja in - 0,6 %, 6 mesecev po zaključenem zdravljenju, v razponu od - 9 % do 6 % (95 % interval zaupanja: - 1,20 % in 0,06 % (n = 60)).

Izguba MKG je posebej zaskrbljujoča med odraščanjem in v zgodnjem odraslem obdobju, kritičnem obdobju za rast kosti. Ni znano, ali bo zaradi zmanjšane MKG pri tej populaciji kasneje v življenju zmanjšana največja kostna masa in povečano tveganje za zlome (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Pri bolnicah, pri katerih obstaja povečano tveganje za osteoporozo, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Visanne skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji, saj se med zdravljenjem z zdravilom Visanne vrednosti endogenih estrogenov zmerno znižajo (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah vseh starosti je za zdrave kosti pomemben zadosten vnos kalcija in vitamina D, z dieto ali s prehranskimi dopolnili.

- Druga stanja

Bolnice z anamnezo depresije je treba natančno spremljati; če se depresija ponovi v hujši obliki, je treba jemanje zdravila prekiniti.

Zdravilo Visanne pri normotenzivnih ženskah praviloma ne vpliva na krvni tlak. Če se med jemanjem zdravila Visanne pojavi trajna, klinično pomembna hipertenzija, je priporočljivo zdravljenje z njim prekiniti in začeti z zdravljenjem hipertenzije.

Če se ponovita holestatska zlatenica in/ali srbenje, ki sta se prvič pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje zdravila Visanne prekiniti.

Zdravilo Visanne lahko rahlo vpliva na periferno odpornost proti insulinu in toleranco za glukozo. Ženske s sladkorno boleznijo, zlasti tiste z anamnezo sladkorne bolezni v nosečnosti, je treba med zdravljenjem z zdravilom Visanne skrbno spremljati.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniške kloazme. Ženske, nagnjene h kloazmi, se morajo med zdravljenjem z zdravilom Visanne izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Če ženska, ki uporablja kontraceptive, ki vsebujejo samo progestagen, zanosi, je verjetnost za zunajmaternično nosečnost večja kot pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Zato je treba pri ženskah z anamnezo zunajmaternične nosečnosti ali zmanjšano prehodnostjo jajcevodov pred uporabo zdravila Visanne skrbno pretehtati koristi in tveganja.

Med uporabo zdravila Visanne se lahko v jajčnikih pojavijo persistentni folikli (ki jih pogosto imenujejo funkcionalne ciste jajčnikov). Večina teh foliklov je asimptomatskih, čeprav lahko nekatere spremljajo bolečine v predelu medenice.

- Laktoza

Ena tableta zdravila Visanne vsebuje 62,8 mg laktoze monohidrata. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze in tiste, ki uživajo dieto brez laktoze, morajo upoštevati ta podatek.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Glede možnih interakcij preberite tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete sočasno.

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Visanne

Progestageni, tudi dienogest, se presnovijo predvsem preko encimskega sistema citokrom P450 3A4 (CYP3A4) v črevesni sluznici in jetrih. Zato lahko induktorji ali zaviralci CYP3A4 vplivajo na presnovo progestagenskih zdravil.

Večji očistek spolnih hormonov zaradi indukcije encimov lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Visanne in povzroči neželene učinke, npr. spremembe v vzorcu krvavitev iz maternice.

Manjši očistek spolnih hormonov zaradi inhibicije encimov lahko poveča terapevtski učinek zdravila Visanne in povzroči neželene učinke.

- Snovi, ki povečujejo očistek spolnih hormonov (zmanjšana učinkovitost z indukcijo encimov), npr.:

Fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topirammat, felbamat, grizeofulvin in zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Indukcijo encimov lahko opazimo že po nekaj dneh zdravljenja. Največja indukcija encimov je praviloma opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja se indukcija encimov lahko ohrani še približno 4 tedne.

Vpliv induktorja CYP3A4 rifampicina so preučevali pri zdravih ženskah po menopavzi. Sočasno jemanje rifampicina in tablet z estradiolvaleratom/dienogestom je pomembno zmanjšalo koncentracije dienogesta in estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja in njuno sistemsko izpostavljenost. Sistemska izpostavljenost (merjena z AUC(0–24 h)) dienogesta in estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja se je zmanjšala za 83 % oziroma 44 %.

- Snovi z različnimi učinki na očistek spolnih hormonov

Pri sočasni uporabi spolnih hormonov lahko mnogo kombinacij zaviralcev HIV proteaze in zaviralcev nukleozidne reverzne transkriptaze, vključno kombinacija z zaviralci HCV, poveča ali zmanjša koncentracije progestina v plazmi. Končni učinek teh sprememb je v nekaterih primerih lahko klinično pomemben.

- Snovi, ki zmanjšujejo očistek spolnih hormonov (zaviralci encimov)

Dienogest je substrat citokroma P450 (CYP) 3A4.

Klinični pomen možnih interakcij z zaviralci encimov ostaja neznan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 lahko poveča koncentracije dienogesta v plazmi.

Sočasna uporaba z močnim zaviralcem encima CYP3A4 ketokonazolom je 2,9-kratno povečala AUC (0-24 h) dienogesta v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri sočasni uporabi z zmernim zaviralcem eritromicinom se je AUC (0-24 h) dienogesta v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 1,6-krat.

- Vpliv zdravila Visanne na druga zdravila

Glede na inhibicijske študije *in vitro* klinično pomembne interakcije zdravila Visanne s presnovo drugih zdravil prek encimskega sistema citokrom P450 niso verjetne.

- Medsebojno delovanje s hrano

Standardiziran zelo masten obrok ni vplival na biološko uporabnost zdravila Visanne.

- Laboratorijske preiskave

Uporaba progestagenov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (transportnih) beljakovin (npr. kortikosteroide vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij), na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi dienogesta pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih in posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Visanne se ne sme uporabljati v nosečnosti, saj zdravljenje endometrioze pri nosečnicah ni potrebno.

##### Dojenje

Med dojenjem se zdravljenja z zdravilom Visanne ne priporoča.

Ni znano, ali se dienogest izloča v materino mleko. Podatki pri živalih kažejo na izločanje dienogesta v mleko podgan.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Visanne, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Glede na razpoložljive podatke, je med zdravljenjem z zdravilom Visanne ovulacija zavrtta pri večini bolnic, vendar zdravilo Visanne ni kontraceptiv.

Če je potrebna zaščita pred nosečnostjo, mora ženska uporabljati nehormonske kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.2).

Glede na razpoložljive podatke se menstruacijski ciklus normalizira v dveh mesecih po prenehanju zdravljenja z zdravilom Visanne.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo dienogest, niso opazili vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po klasifikaciji MedDRA.

Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki so pogostejši v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom Visanne in v nadaljevanju zdravljenja izzvenijo. Pojavijo se lahko spremembe v vzorcu krvavitve, kot so krvav izcedek, neredne krvavitve ali amenoreja. V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnicah, ki so jemale zdravilo Visanne. Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Visanne so glavobol (9 %), neprijeten občutek v dojkah (5,4 %), depresivno razpoloženje (5,1 %) in akne (5,1 %).

Pri večini bolnic zdravljenih z zdravilom Visanne so opazili spremembe v vzorcu mesečnih krvavitve. Vzorci mesečnih krvavitve so bili ocenjeni sistematično z uporabo dnevnikov bolnic in ovrednoteni po referenčni metodi WHO 90. V prvih 90 dneh zdravljenja z zdravilom Visanne so opazili naslednje vzorce krvavitve (n = 290; 100 %): amenoreja (1,7 %), redke krvavitve (27,2 %), pogoste krvavitve (13,4 %), neredne krvavitve (35,2 %), podaljšane krvavitve (38,3 %), normalne krvavitve, t.j. nobena od naštetih kategorij (19,7 %). Med četrtim referenčnim obdobjem so opazili naslednje vzorce krvavitve (n = 149; 100 %): amenoreja (28,2 %), redke krvavitve (24,2 %), pogoste krvavitve (2,7 %), neredne krvavitve (21,5 %), podaljšane krvavitve (4,0 %), normalne krvavitve, t.j. nobena od naštetih kategorij (22,8 %). O spremembah vzorca mesečnih krvavitve kot neželenem učinku so bolnice poročale redko (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 navaja pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Visanne, po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOC). V vsaki skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je navedena kot pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ). Pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih iz štirih kliničnih preskušanj, v katere je bilo vključeno 332 bolnic (100 %).

Preglednica 1, neželeni učinki, klinična preskušanja III. faze, n = 332

<b>Organski sistem (MedDRA)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 in &lt; 10/100)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 in &lt;1/100)</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		anemija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase povečan apetit
<b>Psihiatrične motnje</b>	depresivno razpoloženje motnje spanja živčnost zmanjšanje libida spremembe razpoloženja	anksioznost depresija nihanje razpoloženja
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol migrena	neravnovesje avtonomnega živčevja motnje pozornosti
<b>Očesne bolezni</b>		suhe oči
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		zvonjenje v ušesih
<b>Srčne bolezni</b>		nespecifične motnje v krvnem obtoku palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>		hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea bolečine v trebuhu flatulenca napihjenost trebuha bruhanje	driska zaprtje neprijeten občutek v trebuhu vnetje prebavil gingivitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	akne alopecija	suha koža hiperhidroza srbenje hirzutizem krhki nohti prhljaj dermatitis nenormalna poraščenost fotosenzibilna reakcija spremembe v pigmentaciji
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	bolečine v hrbtu	bolečine v kosteh spazmi mišic bolečine v okončini občutek teže v okončinah



<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 in &lt; 10/100)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 in &lt;1/100)</b>
<b>Bolezni sečil</b>		okužbe sečil
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	neprijeten občutek v dojkah ciste v jajčnikih vročinski oblivi krvavitev iz maternice/nožnice, vključno s krvavim izcedkom	nožnična kandidoza suhost vulve in nožnice izcedek iz spolovil bolečine v predelu medenice atrofični vulvovaginitis zatrđline v dojkah fibrocistična bolezen dojk zatrđelost dojk
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija razdražljivost	edemi

#### Zmanjšanje mineralne kostne gostote

V nenadzorovanem kliničnem preskušanju pri 111 mladostnicah (12 do < 18 let), ki so se zdravile z zdravilom Visanne, so 103 mladostnicam izmerili mineralno kostno gostoto. Približno 72 % preskušankam v tej študiji se je po 12 mesecih uporabe zmanjšala MKG v ledvenem delu hrbtenice (L2 – L4) (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Študije akutne toksičnosti z dienogestom niso pokazale tveganja za pojav akutnih neželenih učinkov v primeru nenamerne uporabe večkrat preseženega dnevnega terapijskega odmerka. Specifičnega antidota ni. Vsakodnevno uživanje od 20 do 30 mg dienogesta (kar je od 10- do 15-krat večji odmerek kot v tabletah Visanne) v obdobju 24 tednov so ženske zelo dobro prenašale.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni, oznaka ATC: G03DB08

Dienogest je derivat nortestosterona brez androgenih, a z antiandrogenimi učinki, ki predstavljajo približno tretjino učinka ciproteronacetata. Dienogest se veže na receptor za progesteron v človeški maternici s samo 10 % relativne afinitete progesterona. Kljub nizki afiniteti do receptorja za progesteron ima dienogest močan gestagenski učinek *in vivo*. Dienogest nima pomembnega androgenega, mineralokortikoidnega ali glukokortikoidnega učinka *in vivo*.

Dienogest vpliva na endometriozo tako, da zmanjša endogeno tvorbo estradiola in zavre trofične učinke estradiola na evtopični in ektopični endometrij. Med neprekinjeno uporabo ustvari hipoestrogensko, hipergestagensko endokrino okolje in povzroči začetno decidualizacijo endometrijskega tkiva, ki jih sledi atrofija endometriotičnih sprememb.

#### Podatki o učinkovitosti

Superiornost zdravila Visanne v primerjavi s placebom je bila dokazana v 3-mesečni študiji, v katero je bilo vključenih 198 bolnic z endometriozo. Jakost z endometriozo povezanih bolečin v medenici so merili po vizualni analogni skali (Visual Analog Scale (0-100 mm)). Po treh mesecih zdravljenja z zdravilom Visanne je bila dokazana statistično značilna razlika v primerjavi s placebom ( $\Delta = 12,3$  mm; 95 % interval zaupanja: 6,4 – 18,1;  $p < 0,0001$ ) in klinično pomembno zmanjšanje bolečin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (srednje zmanjšanje =  $27,4$  mm  $\pm$  22,9).

Zmanjšanje bolečin v medenici zaradi endometrioze za 50 % ali več so po treh mesecih zdravljenja dosegli pri 37,3 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Visanne (placebo 19,8 %). Zmanjšanje bolečin v medenici zaradi endometrioze za 75 % ali več pa so po treh mesecih zdravljenja dosegli pri 18,6 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Visanne (placebo 7,3 %). Sočasna uporaba zdravil za lajšanje bolečin ni bila pomembno večja.

V odprtem podaljšanju te s placebom nadzorovane študije je bilo nakazano, da se med zdravljenjem, ki je trajalo do 15 mesecev, bolečine v medenici zaradi endometrioze še dodatno zmanjšujejo.

Izledke s placebom nadzorovane študije so podprli tudi izsledki pridobljeni v 6 mesečni nadzorovani študiji, v kateri so primerjali zdravilno učinkovino in agoniste GnRH pri 252 bolnicah z endometriozo.

Tri študije, v katere je bilo vključenih 252 bolnic, ki so jemale 2 mg dienogesta na dan, so po šestih mesecih zdravljenja pokazale pomembno zmanjšanje endometrioznih sprememb.

Manjša študija (n = 8 na odmerno skupino) je pokazala, da po enem mesecu zdravljenja z odmerkom 1 mg dienogesta na dan ne pride do ovulacije. Večjih študij glede kontracepcijske učinkovitosti zdravila Visanne niso izvedli.

#### Podatki o varnosti

Med zdravljenjem z zdravilom Visanne je vrednost endogenega estrogena le zmerno zmanjšana.

Podatki iz dolgotrajnih študij glede mineralne kostne gostote (MKG) in nevarnosti zlomov pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Visanne, trenutno niso na voljo. MKG so ocenili pri 21 odraslih bolnicah pred in po šestmesečnem zdravljenju z zdravilom Visanne; povprečna vrednost MKG ni bila zmanjšana.

Pri 29 bolnicah, zdravljenih z leuprorelin acetatom (LA), so po enakem obdobju opazili povprečno zmanjšanje MKG za 4,04 %  $\pm$  4,84 % (( $\Delta$  med skupinami = 4,29 %; 95 % interval zaupanja: 1,93 – 6,66;  $p < 0,0003$ ).

Med zdravljenjem z zdravilom Visanne, ki je trajalo do 15 mesecev ( $n = 168$ ), niso ugotovili pomembnega vpliva na standardne laboratorijske parametre, vključno s hematološkimi in biokemičnimi preiskavami, vrednosti jetrnih encimov, lipidov in HbA1c.

#### Varnost pri mladostnicah

Varnost zdravila Visanne glede na MKG so preučevali v nenadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je trajalo 12 mesecev, pri 111 mladostnicah (12 do  $< 18$  let) s kliničnim sumom ali potrjeno endometriozo. Povprečna relativna sprememba izmerjene MKG v ledvenem delu hrbtenice (L2 – L4) je bila glede na izhodiščne vrednosti pri 103 bolnicah - 1,2 %. V podskupini bolnic z zmanjšano MKG so 6 mesecev po končanem zdravljenju še enkrat opravili meritve, ki so pokazale povečanje MKG na - 0,6 %.

#### Dolgoročna varnost

Z namenom preverjanja incidence prvega pojava ali poslabšanja klinično pomembne depresije in pojava anemije je bila v obdobju trženja zdravila izvedena dolgotrajna, opazovalna študija z aktivnim spremljanjem. V raziskavo je bilo vključenih skupno 27.840 žensk, ki jim je bilo na novo predpisano hormonsko zdravljenje endometrioze in so jih spremljali do sedem let.

Na začetku študije je bilo skupno 3.023 bolnicam predpisano zdravljenje z dienogestom 2 mg, 3.371 bolnicam pa je bilo predpisano zdravljenje z drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje endometrioze. Skupno prilagojeno razmerje ogroženosti za pojav anemije na novo pri bolnicah, ki so se zdravile z dienogestom, v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene z drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje endometrioze, je bilo 1,1 (95 % IZ: 0,4 - 2,6). Prilagojeno razmerje ogroženosti za pojav depresije pri bolnicah, ki so bile zdravljene z dienogestom, v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene z drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje endometrioze, je bilo 1,8 (95 % IZ: 0,3- 9,4). Rahlo povečanega tveganja za pojav depresije pri uporabnicah dienogesta v primerjavi z uporabnicami drugih odobrenih zdravil za zdravljenje endometrioze ni bilo mogoče izključiti.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

- Absorpcija

Po zaužitju se dienogest hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu 47 ng/ml doseže približno 1,5 ure po enkratnem odmerku. Biološka uporabnost je okrog 91 %. Pri odmerkih od 1 do 8 mg je farmakokinetika dienogesta sorazmerna velikosti odmerka.

- Porazdelitev

Dienogest je vezan na albumin v serumu in se ne veže na SHBG (spolne hormone vežoč globulin) ali CBG (kortikoide vežoč globulin). 10 % vsega zdravila v serumu je prisotnega v prosti obliki, približno 90 % pa je nespecifično vezanega na albumin.

Navidezni volumen porazdelitve ( $V_d/F$ ) dienogesta je 40 l.

- Biotransformacija

Dienogest se skoraj povsem presnovi po znanih poteh presnove steroidov, pri čemer nastanejo večinoma endokrino neaktivni presnovki. Glede na študije *in vitro* in *in vivo* je CYP3A4 glavni encim, ki sodeluje v presnovi dienogesta. Presnovki se zelo hitro izločijo, tako da v plazmi prevladuje nespremenjeni dienogest.

Presnovni očistek iz seruma Cl/F je 64 ml/min.

- Izločanje

Koncentracija dienogesta v serumu upada v dveh fazah. Razpolovni čas terminalne dispozijske faze je približno 9 do 10 ur. Dienogest se izloči v obliki presnovkov; po peroralni uporabi 0,1 mg/kg je razmerje njihovega izločanja med sečem in blatom približno 3:1. Razpolovni čas izločanja sečnih presnovkov je 14 ur. Po peroralni uporabi se približno 86 % uporabljenega odmerka izloči v 6 dneh; večina v prvih 24 urah predvsem v seču.

- Stanje dinamičnega ravnovesja

Koncentracija SHBG ne vpliva na farmakokinetiko dienogesta. Po vsakodnevem uživanju zdravila se koncentracija v serumu poveča približno 1,24-krat in doseže stanje dinamičnega ravnovesja po 4 dneh zdravljenja. Farmakokinetiko dienogesta po večkratni uporabi zdravila Visanne se lahko predvidi glede na njegovo farmakokinetiko po posameznem odmerku.

- Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnic

Zdravila Visanne niso preučevali pri bolnicah z okvaro ledvic.  
Zdravila Visanne niso preučevali pri bolnicah z okvaro jeter.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Upoštevati je treba, da lahko spolni steroidi spodbudijo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

krospovidon  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
krompirjev škrob  
povidon K 25  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete Visanne so pakirane v pretisnih omotih iz zelenega prosojnega polivinilklorida (PVC), ki je obložen s polivinilidenkloridom (PVDC) in aluminijaste kovinske folije (spodnja površina za vroče lepljenje).

Velikosti pakiranj  
28, 84 in 168 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer d. o. o.  
Bravničarjeva 13  
1000 Ljubljana, Slovenija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01647/001-003

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18.02.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 06.11.2014

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24.4.2020