

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Visanne 2 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2 mg dienogesta.

Pomoćne tvari: jedna tableta sadrži 62,8 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla, ravna tableta s ukošenim rubom i utisnutom oznakom "B" na jednoj strani, te s promjerom od 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje endometrioze.

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene:

Za primjenu kroz usta.

Doziranje:

Doza lijeka Visanne iznosi jedna tableta dnevno s nešto tekućine prema potrebi, bez pauze, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Tableta se može uzimati s hranom ili bez nje.

Tablete se moraju uzimati kontinuirano, bez obzira na vaginalno krvarenje. Kada se dovrši jedno pakovanje treba, bez prekida, započeti uzimati tablete iz sljedećeg pakovanja.

Nema iskustva s liječenjem Visanne tabletama u trajanju dužem od 15 mjeseci u bolesnica s endometriozom.

Liječenje može započeti bilo kojega dana menstruacijskog ciklusa.

Prije uvođenja lijeka Visanne treba prestati primjenjivati svaku hormonsku kontracepciju. Ukoliko je kontracepcija potrebna, valja koristiti nehormonske metode kontracepcije (npr. metode barijere).

Postupak u slučaju propuštanja uzimanja tableta:

Učinkovitost lijeka Visanne može biti smanjena u slučaju propuštanja uzimanja tableta, povraćanja i/ili proljeva (ako nastupi unutar 3-4 sata nakon uzimanja tablete). U slučaju da propusti uzeti jednu ili više tableta, žena treba uzeti samo jednu tabletu čim se sjeti, a onda sljedećeg dana nastaviti u uobičajeno vrijeme. Isto tako treba nadomjestiti tabletu koja se zbog povraćanja ili proljeva nije apsorbirala.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija:

Visanne nije indiciran za primjenu u djece prije menarhe. Još nije utvrđena sigurnost i učinkovitost lijeka Visanne u adolescenata (menarhe do 18 godina).

Gerijatrijska populacija:

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Visanne u gerijatrijske populacije.

Bolesnici sa oštećenjem jetre:

Visanne je kontraindiciran u bolesnika s postojećom ili preboljelom teškom bolesti jetre (vidi poglavlje 4.3).

Bolesnici s oštećenjem bubrega:

Nema podataka koji navode na zaključak da je u bolesnika s oštećenjem bubrega potrebno prilagođavati dozu.

4.3 Kontraindikacije

Visanne se ne smije koristiti u prisutnosti bilo kojega od niže navedenih stanja kojih informacije djelomično potječu od proučavanja drugih stanja do kojih dovodi uzimanje pripravaka samo s progesteronom. Ukoliko se tijekom uporabe Visanne tableta pojavi neko od tih stanja, liječenje se mora odmah prekinuti.

- aktivni venski tromboemolijski poremećaj
- arterijska i kardiovaskularna bolest, postojeća ili u anamnezi (npr. infarkt miokarda, cerebrovaskularni incidenti, ishemijska bolest srca)
- diabetes mellitus sa zahvaćanjem krvnih žila
- postojanje ili anamneza teške bolesti jetre, tako dugo sve dok se vrijednosti jetrenih funkcija ne vrate na normalu
- postojanje ili anamneza tumora jetre (benignih ili malignih)
- poznate ili suspektne malignosti koje ovise o spolnim hormonima
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom na to da je Visanne pripravak samo s progestagenom, može se pretpostaviti da posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi pripravaka samo s progestagenom važe i pri uporabi Visanne tableta, iako se sva upozorenja i mjere opreza ne temelje na nalazima u kliničkim ispitivanjima s Visanne tabletama.

Ako postoji ili ako se pogorša bilo koje spomenuto stanje/faktor rizika, prije nego što se započne ili nastavi liječenje s Visanne tabletama, valja načiniti individualnu analizu rizika i koristi od liječenja.

- *Ozbiljno krvarenje iz maternice*

Krvarenje iz maternice, primjerice u žena sa adenomiozom maternice ili leiomiomima maternice, može se pogoršati pri uporabi Visanne tableta. Ukoliko je krvarenje jako i kontinuirano tijekom vremena može dovesti do anemije (koja je u nekim slučajevima teška). U slučaju anemije valja razmisliti o prekidu primjene Visanne tableta.

- *Promjene načina krvarenja*

Većina bolesnica koje se liječe Visanne tabletama, doživljavaju promjene načina menstruacijskog krvarenja (vidi poglavlje 4.8).

- Cirkulacijski poremećaji

Malo je dokaza iz epidemioloških ispitivanja o povezanosti između pripravaka samo s progestagenom i povećanog rizika od infarkta miokarda ili cerebralne tromboembolije. Zapravo je rizik od kardiovaskularnih i cerebralnih događaja povezan sa starijom dobi, hipertenzijom i pušenjem. U žena sa hipertenzijom pripravci samo s progestagenom mogu malo povećati rizik od moždanog udara.

Iako nije statistički značajno, neka ispitivanja ukazuju na to da uporaba pripravaka samo s progestagenom može malo povećati rizik od venske tromboembolije (tromboza dubokih vena, plućna embolija). Opće prihvaćeni faktori rizika za vensku tromboemboliju (VTE) uključuju pozitivnu osobnu ili obiteljsku anamnezu (VTE u brata ili sestre ili u roditelja u relativno ranoj dobi), dob, pretilost, produljenu imobilizaciju, veći kirurški zahvat ili veću traumu. U slučaju dugotrajne imobilizacije savjetuje se prekinuti uporabu Visanne tableta (u slučaju planiranog kirurškog zahvata barem četiri tjedna unaprijed) i ne nastavljati je prije nego što isteknu dva tjedna poslije potpune remobilizacije.

Rizik od tromboembolije je povećan u puerperiju.

Liječenje valja odmah prekinuti ako se pojave simptomi arterijskog ili venskog trombotičnog događaja ili sumnja na njih.

- Tumori

Meta-analiza iz 54 epidemiološka ispitivanja zabilježila je da u žena koje trenutačno koriste oralne kontraceptive (OK), koje uglavnom primjenjuju pripravke kombinacije estrogena i progestagena, postoji malo povećani relativni rizik ($RR = 1,24$) da će se dijagnosticirati rak dojke. Povećani rizik postupno nestaje tijekom 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranog OK (KOK). S obzirom na to da se rak dojke rijetko javlja u žena mlađih od 40 godina, povećani je broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutačno koriste i koje su nedavno koristile KOK, malen u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Rizik od dijagnosticiranja raka dojke u korisnica pripravaka samo s progestagenom vjerojatno je slične veličine kao i onaj koji je povezan s KOK-om. No, za pripravke samo s progestagenom dokazi se temelje na mnogo manjim populacijama korisnica, pa se iz njih može manje zaključiti nego iz dokaza za KOK. Ta ispitivanja ne pružaju dokaz za uzročnu povezanost. Zapaženi model povećanog rizika može postojati zbog ranije dijagnoze raka dojke u korisnica OK, zbog bioloških učinaka OK-a ili kombinacije ovo dvoje. Rak dojke koji se dijagnosticira u korisnica oralnog

kontraceptiva, pokazuje tendenciju da klinički bude u manje uznapredovanom stadiju nego slučajevi raka koji su dijagnosticirani u osoba koje nisu nikada koristile oralne kontraceptive. U rijetkim su slučajevima benigni tumori jetre, a još rjeđe, maligni tumori jetre, zabilježeni u korisnica hormonskih tvari kao što je ona sadržana u pripravku Visanne. U izoliranim su slučajevima ti tumori doveli do po život opasnih intraabdominalnih krvarenja. Na tumor jetre valja pomišljati u diferencijalnoj dijagnozi, kada se u žena koje uzimaju Visanne pojave jaki bolovi u gornjem abdomenu, povećana jetra ili se pojave znakovi intraabdominalnog krvarenja.

- Osteoporoza

U bolesnica koje su izložene povećanom riziku od osteoporoze, prije nego što se započne s uzimanjem Visanne tableta, valja pažljivo procijeniti odnos rizika prema koristi, jer su tijekom liječenja s Visanne tabletama umjereno snižene razine endogenih estrogena (vidi poglavlje 5.1).

- Druga stanja

Bolesnice sa anamnezom depresije valja pažljivo promatrati, a primjenu lijeka prekinuti, ako se ponovno pojavi depresija ozbiljnog stupnja.

Čini se da dienogest općenito ne utječe na krvni tlak u žena s normalnim tlakom. No, ukoliko se tijekom uporabe Visanne tableta razvije kontinuirana klinički značajna hipertenzija, savjetuje se prekinuti Visanne i liječiti hipertenziju.

Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili pruritusa, koji su se prvi put pojavili tijekom trudnoće ili ranije uporabe spolnih steroida, iziskuje prekid primjene Visanne tableta.

Dienogest može imati neznatan učinak na perifernu rezistenciju inzulina i toleranciju glukoze. Dok uzimaju Visanne, valja pažljivo nadzirati žene koje boluju od dijabetesa, osobito one s anamnezom gestacijske šećerne bolesti.

Povremeno može nastati kloazma, osobito u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene koje su sklone kloazmi, trebaju, dok uzimaju Visanne, izbjegavati izlaganje sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom zračenju.

Za trudnoće do kojih dođe među korisnicama pripravaka samo s progestagenom, koji se upotrebljavaju za kontracepciju, postoji veća vjerojatnost da će biti ektopične nego trudnoće među korisnicama kombiniranih oralnih kontraceptiva. Zbog toga, u žena s anamnezom izvanmaterične trudnoće ili oštećenja funkcije jajovoda, odluku o primjeni Visanne tableta treba donijeti liječnik tek nakon što pažljivo odvažne koristi u odnosu na rizike.

Perzistentni jajni folikuli (koji se često nazivaju funkcionalnim jajnim cistama) mogu se pojaviti tijekom primjene Visanne tableta. Većina je tih folikula asimptomatska, iako neki mogu biti popraćeni bolovima u zdjelici.

- Laktoza

Jedna Visanne tableta sadrži 62,8 mg laktoza hidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, koji su na dijeti bez laktoze, trebaju imati na umu količinu laktoze koja je sadržana u Visanne tabletama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Učinci drugog lijeka na Visanne

- Induktori ili inhibitori pojedinačnih enzima (CYP3A4)

Progestagene, uključujući dienogest, metabolizira uglavnom sustav citokroma P450 3A4 (CYP3A4) koji je smješten i u crijevnoj sluznici i u jetri. Zbog toga induktori ili inhibitori CYP3A4 mogu utjecati na metabolizam progestagenskog lijeka. Povećani klirens spolnih hormona zbog indukcije enzima može smanjiti terapijski učinak Visanne tableta, te rezultirati neželjenim učincima, npr. promjenama u načinu krvarenja iz maternice.

Smanjeni klirens spolnih hormona zbog inhibicije enzima može povećati izloženost dienogestu, te rezultirati neželjenim učincima.

- Tvari sa svojstvima induciranja enzima

Mogu nastupiti interakcije s lijekovima (npr. fenitoinom, barbituratima, primidonom, karbamazepinom, rifampicinom, te eventualno s okskarbazepinom, topiramatom, felbamatom, griseofulvinom, nevirapinom i lijekovima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) koji induciraju mikrosomalne enzime (npr. enzimi citokroma P450), što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona. Maksimalna indukcija enzima se općenito ne viđa 2 – 3 tjedna, no tada, nakon prestanka terapije može trajati najmanje 4 tjedna.

Učinak rifampicina, induktora CYP 3A4, ispitan je u zdravih žena u postmenopauzi. Istovremena je primjena rifampicina s estradiolvalerat/dienogest tabletama dovela do značajnih sniženja koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže i sistemske

izloženosti dienogesta i estradiola. Sistemska izloženost dienogesta i estradiola u stanju dinamičke ravnoteže, mjereno AUC vrijednošću (0-24h) bila je snižena za 83%, odnosno 44%.

- Tvari sa svojstvima inhibiranja enzima

Poznati inhibitori CYP3A4, kao što su azolski antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol), cimetidin, verapamil, makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin i roksitromicin), diltiazem, inhibitori proteaze (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir), antidepresivi (npr. nefazodon, fluvoksamin, fluoksetin), te sok od grejpfruta mogu povisiti plazmatske razine progestagena i rezultirati neželjenim učincima.

U ispitivanjima učinaka inhibitora CY3A4 (ketokonazola, eritromicina) na kombinaciju estradiol valerata/dienogesta, bile su povišene plazmatske razine dienogesta u stanju dinamičke ravnoteže. Istovremena primjena s jakim inhibitorom ketokonazolom rezultirala je povećanjem AUC vrijednosti (0-24h) od 186% u dinamičkoj ravnoteži za dienogest. Kada je lijek davan istovremeno s umjerenim inhibitorom eritromicinom, AUC vrijednosti dienogesta (0-24h) u dinamičkoj ravnoteži porasle su za 62%.

Nije poznata klinička relevantnost tih interakcija.

• Učinci dienogesta na drugi lijek

Na temelju ispitivanja inhibicije *in vitro*, ne postoji vjerojatnost da će doći do klinički relevantne interakcije dienogesta s metabolizmom drugoga lijeka, koji se odvija posredstvom enzima citokroma P450.

Napomena: Da bi se utvrdile potencijalne interakcije, valja proučiti informacije koje se odnose na konkomitantne lijekove (lijekovi u istovremenoj primjeni).

• Interakcija s hranom

Standardizirani obrok s visokim sadržajem masti nije negativno utjecao na bioraspoloživost lijeka Visanne.

• Laboratorijske pretrage

Uporaba progestagena može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežne žlijezde i

bubrega, plazmatske razine (transportnih) bjelančevina (npr. globulin koji veže kortikosteroide i frakcije lipida/lipoproteina), parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar normalnog laboratorijskog raspona.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni dienogesta u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na to da postoje direktno i indirektno štetni učinci obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidi poglavlje 5.3).

Visanne se ne smije primjenjivati u trudnica jer tijekom trudnoće nema potrebe za liječenjem endometrioze.

Dojenje

Ne preporuča se liječenje Visanne tabletama tijekom razdoblja dojenja.

Nije poznato izlučuje li se dienogest u majčino mlijeko. Podaci u životinja su pokazali da se dienogest izlučuje u mlijeko štakora.

Uzimajući u obzir korist po dijete (dojenje) i korist po majku (terapija), mora se donijeti odluka o tome hoće li korisnica prekinuti dojenje ili apstinirati od terapije Visanne tabletama.

Plodnost

Na temelju raspoloživih podataka, u većine je bolesnica inhibirana ovulacija tijekom liječenja s Visanne tabletama. No, Visanne nije kontraceptiv.

Ukoliko je potrebna kontracepcija, valja koristiti neku nehormonsku metodu (vidi poglavlje 4.2).

Na temelju raspoloživih podataka, menstruacijski se ciklus vraća na normalu u roku od 2 mjeseca nakon prestanka liječenja s Visanne tabletama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U korisnica lijekova koji sadrže dienogest nisu zapaženi nikakvi učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave se češće javljaju tijekom prvih mjeseci nakon početka liječenja s Visanne tabletama, a smanjuju se tijekom nastavka liječenja. Mogu se javiti promjene načina krvarenja, kao što je točkasto krvarenje, nepravilno krvarenje ili amenoreja. Sljedeće su nuspojave zabilježene u korisnicima Visanne tableta.

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom liječenja s Visanne tabletama su glavobolja (9,0 %), osjetljivost dojki (5,4 %), depresivno raspoloženje (5,1 %) i akne (5,1 %).

K tome, u većine bolesnica koje se liječe s Visanne tabletama, dolazi do promjena načina menstrualnog krvarenja. Načini menstrualnog krvarenja ocjenjivani su sustavno koristeći dnevnik bolesnica, te analizirani po SZO-metodi (SZO= Svjetska zdravstvena organizacija) referentnog perioda od 90 dana. Tijekom prvih 90 dana liječenja s Visanne tabletama zapaženi su sljedeći načini krvarenja (n=290; 100 %): amenoreja (1,7%), manje često krvarenje (27,2%), često krvarenje (13,4%), nepravilno krvarenje (35,2%), produljeno krvarenje (38,3%), normalno krvarenje, t.j. niti jedna od prethodnih kategorija (19,7%). Tijekom četvrtog referentnog perioda zapaženi su sljedeći načini krvarenja (n=149; 100%): amenoreja (28,2%), manje često krvarenje (24,2%), često krvarenje (2,7%), nepravilno krvarenje (21,5%), produljeno krvarenje (4,0%), normalno krvarenje, t.j. niti jedna od prethodnih kategorija (22,8%). Bolesnice su tek povremeno prijavljivale promjene u načinu menstrualnog krvarenja kao štetan događaj (vidi tablicu nuspojava).

Učestalosti nuspojava po kategorijama organskih sustava prema MedDRA-i (engl. MedDRA SOCs = *MedDRA System Organ Classes*), koje su zabilježene s lijekom Visanne, sažeto su prikazane u donjoj tablici. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom sve manje učestalosti. Učestalost se definira kao često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Kategorije učestalosti se temelje na združenim podacima četiri klinička ispitivanja, uključujući 332 bolesnice (100%).

Tablica 1, tablica nuspojava, klinička ispitivanja faza III, N = 332

Organski sustav	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	porast tjelesne težine	smanjenje tjelesne težine povećani apetit

Psihijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženje poremećaj spavanja nervoza gubitak libida promjene raspoloženja	anksioznost depresija promjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja migrena	neravnoteža autonomnog živčanog sustava smetnje pažnje
Poremećaji oka		suhoća oka
Poremećaji uha i labirinta		tinitus
Srčani poremećaji		nespecifični sistemski poremećaj cirkulacije palpitacije
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina bol u abdomenu vjetrovi nadutost abdomena povraćanje	proljeva konstipacija nelagoda u trbuhu gastrointestinalna upala gingivitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne alopecija	suha koža hiperhidroza pruritus hirsutizam lomljivost noktiju prhut dermatitis nenormalan rast kose poremećaj pigmentacije kao reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog	bolovi u leđima	bolovi u kostima mišićni grčevi

tkiva		bolovi u ekstremitetima osjećaj težine u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		infekcija mokraćnog trakta
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	osjetljivost dojki cista jajnika valovi vrućine materično / vaginalno krvarenje, uključujući točkasto krvarenje	vaginalna kandidijaza vulvovaginalna suhoća genitalni iscjedak zdjelični bolovi atrofični vulvovaginitis tvorba u dojci fibrocistična bolest dojki induracija dojke
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenična stanja razdražljivost	edem

4.9 Predoziranje

Ispitivanja akutne toksičnosti koja su provedena s dienogestom, nisu ukazivala na to da u slučaju nehotičnog unosa višestruke dnevne terapijske doze postoji rizik od akutnih štetnih učinaka. Nema specifičnog antidota. Dnevni se unos od 20 – 30 mg dienogesta (doza koja je 10 do 15 puta veća od one u lijeku Visanne) dobro podnosio tijekom 24 tjedna primjene.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: progestageni; ATK oznaka: G03DB08

Dienogest je derivat nortestosterona koji nema androgeno već antiandrogeno djelovanje od približno jedne trećine djelovanja ciproteronacetata. Dienogest se veže na progesteronski receptor humanog uterusa sa samo 10% relativnog afiniteta progesterona. Unatoč njegova niskog afiniteta prema progesteronskom receptoru, dienogest ima jaki progestagenski učinak *in vivo*. Dienogest nema značajno androgeno, mineralnokortikoidno ili glukokortikoidno djelovanje *in vivo*.

Dienogest djeluje na endometriozu smanjenjem endogene produkcije estradiola i time potiskuje trofičke učinke estradiola i na eutopični i na ektopični endometrij. Kada se daje kontinuirano, dienogest dovodi do hipoestrogenskog, hipergestagenskog endokrinog okruženja, uzrokujući početnu decidualizaciju endometrijskog tkiva, nakon čega slijedi atrofija endometriotskih lezija.

Podaci o učinkovitosti:

Superiornost lijeka Visanne nad placebom demonstrirana je u 3-mjesečnom ispitivanju koje je uključivalo 198 bolesnica s endometriozom. Zdjelična bol povezana s endometriozom mjerena je na vizualnoj analognoj skali (0-100 mm). Nakon 3 mjeseca liječenja s Visanne tabletama pokazala se statistički značajna razlika u usporedbi s placebom ($\Delta = 12,3$ mm; 95% C I: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) i klinički značajno smanjenje boli u usporedbi s osnovnom vrijednošću (srednje smanjenje = $27,4 \text{ mm} \pm 22,9$).

Nakon 3 mjeseca liječenja u 37,3 % bolesnica na Visanne tabletama (placebo: 19,8 %) postignuto je 50%-tno ili veće smanjenje zdjelične boli povezane s endometriozom bez relevantnog povećanja istovremene medikacije boli; u 18,6 % bolesnica na Visanne tabletama (placebo: 7,3 %) postignuto je 75 %-tno ili veće smanjenje zdjelične boli povezane s endometriozom bez relevantnog povećanja istovremene medikacije boli.

Nastavak ovog placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja kao otvorenog ispitivanja navodio je na zaključak da se pri trajanju liječenja do 15 mjeseci nastavlja smanjenje zdjelične boli povezane s endometriozom.

U prilog placebom kontroliranih rezultata išli su i rezultati dobiveni u 6-mjesečnom ispitivanju s djelatnom tvari prema GnRH-agonistu (agonist gonadotropnih hormona), koje je uključivalo 252 bolesnice s endometriozom.

Tri ispitivanja koja su uključivala ukupno 252 bolesnice liječene dnevnom dozom od 2 mg dienogesta su pokazala nakon 6 mjeseci liječenja znatno smanjenje endometriotskih lezija.

U malom se ispitivanju ($n=8$ po doznoj skupini) pokazalo da dnevna doza od 1 mg dienogesta nakon 1 mjesec liječenja inducira anovulacijsko stanje. Visanne nije ispitivan u većim ispitivanjima na učinkovitost u kontracepciji.

Podaci o sigurnosti:

Tijekom liječenja s Visanne tabletama umjereno se potiskuju razine endogenih estrogena.

Trenutno se ne raspolaže s dugoročnim podacima o mineralnoj gustoći kostiju (engl. BMD = *Bone Mineral Density*) i o riziku od fraktura u korisnica Visanne tableta. BMD je utvrđivana

u 21 bolesnice prije i nakon 6-mjesečnog liječenja s Visanne tabletama , a u srednjoj BMD-vrijednosti nije bilo smanjenja. U 29 bolesnica liječenih leuprorelinacetatom (LA), zapaženo je srednje smanjenje od $4,04\% \pm 4,84$ nakon istog razdoblja (Δ između skupina = $4,29\%$; 95% CI: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Tijekom liječenja s Visanne tabletama u trajanju do 15 mjeseci (n=168) nisu zapažene značajne promjene srednjih vrijednosti standardnih laboratorijskih parametara (uključujući hematologiju, biokemijski nalaz krvi, jetrene enzime, lipide i HbA1C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

- Apsorpcija

Oralno primijenjeni dienogest apsorbira se brzo i gotovo potpuno. Vršne se serumske koncentracije od 47 ng/ml postižu u roku od oko 1,5 sati nakon jedne ingestije. Bioraspoloživost je oko 91 %. Unutar raspona doze od 1 – 8 mg farmakokinetika dienogesta je proporcionalna dozi.

- Raspodjela

Dienogest se veže na serumski albumin, a ne veže se na globulin koji veže spolne hormone (engl. SHBG = *Sex Hormone Binding Globulin*) ili na globulin koji veže kortikoide (engl. CBG = *Corticoid Binding Globulin*). 10 % ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, 90 % je nespecifično vezano na albumin.

Volumen raspodjele (V_d/F) dienogesta je 40 l.

- Metabolizam

Dienogest se potpuno metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida, sa stvaranjem endokrinološki uglavnom neaktivnih metabolita. Na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, CYP3A4 je glavni enzim koji je uključen u metabolizam dienogesta. Metaboliti se vrlo brzo izlučuju, tako da je nepromijenjeni dienogest u plazmi dominirajuća frakcija.

Brzina metaboličkog klirensa iz seruma Cl/F je 64 ml/min.

- Izlučivanje

Razine dienogesta u serumu smanjuju se u dvije faze. Za fazu terminalne dispozicije karakterističan je poluživot od približno 9 -10 sati. Dienogest se izlučuje u obliku metabolita koji se izlučuju mokraćom ili stolicom u omjeru od 3 : 1 nakon oralne primjene količine od

0,1 mg/kg. Poluživot izlučivanja metabolita mokraćom je 14 sati. Nakon oralne primjene oko 86 % primijenjene doze eliminira se unutar 6 dana, kod čega se veći dio te količine izluči unutar prva 24 sata, uglavnom mokraćom.

- Stanja dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku dienogesta ne utječu SHBG razine. Nakon ingestije dnevne doze serumske se razine lijeka povećavaju oko 1,24-struko, kod čega stanja dinamičke ravnoteže postižu nakon 4 dana liječenja. Farmakokinetika dienogesta nakon ponovljene primjene Visanne tableta može se predvidjeti iz farmakokinetike jednokratne doze.

- Farmakokinetika u posebnih populacija

Visanne nije ispitan specifično u ispitanika s renalnim oštećenjem.

Visanne nije ispitan u ispitanika s oštećenjem jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti. No, valja imati na umu da spolni steroidi mogu poticati rast određenih tkiva i tumora koji ovise o hormonima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

krospovidon

laktoza hidrat

magnezijev stearat

celuloza, mikrokristalična

krumpirov škrob

povidon K 25

talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetla.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Tablete su dostupne u blisterima koji se sastoje od zelenih prozirnih filmova načinjenih od polivinil klorida (PVC) presvučenog poliviniliden kloridom (PVDC) i metalnih aluminijskih folija (zavarena matirana strana).

Veličina pakovanja: 28 tableta.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10 000 Zagreb, Hrvatska

8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

UP/I-530-09/10-01/190

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/ datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: 21.01.2011.

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

Listopad, 2013.