

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Visanne 2 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2 mg dienogesta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 62,8 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Bijela do gotovo bijela, okrugla, ravna tableta s ukošenim rubom i utisnutom oznakom "B" na jednoj strani te promjera 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 je 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 pakiranje treba, bez prekida, započeti uzimati tablete iz sljedećeg pakiranja.

Liječenje može započeti bilo kojega dana menstrualnog 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:

Lijek Visanne nije indiciran za primjenu u djece prije menarhe.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Visanne ispitivane su u nekontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 mjeseci u 111 adolescentica (starih 12 do ispod 18 godina starosti) s klinički suspektnom ili potvrđenom endometriozom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Stariji bolesnici:

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Visanne u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem jetre:

Lijek Visanne je kontraindiciran u bolesnika s postojećom ili preboljelom teškom bolesti jetre (vidjeti dio 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

Lijek Visanne se ne smije koristiti u prisutnosti bilo kojega od niže navedenih stanja, za koje informacije djelomično potječu od drugih pripravaka samo s progesteronom. Ukoliko se tijekom uporabe lijeka Visanne pojavi neko od tih stanja, liječenje se mora odmah prekinuti.

- aktivni venski tromboembolijski 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 navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

S obzirom 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 lijeka Visanne, iako se sva upozorenja i mjere opreza ne temelje na nalazima u kliničkim ispitivanjima s lijekom Visanne.

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

- Ozbiljno krvarenje iz maternice

Krvarenje iz maternice, primjerice u žena s adenomiozom maternice ili leiomiomima maternice, može se pogoršati pri uporabi lijeka Visanne. 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 lijeka Visanne.

- Promjene uzorka krvarenja

Većina bolesnica koje se liječe lijekom Visanne, doživljavaju promjene uzorka menstrualnog krvarenja (vidjeti dio 4.8).

- Poremećaji cirkulacije

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 s 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 (duboka venska tromboza, 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 lijeka Visanne (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 mladih 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 lijeku 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 lijek Visanne pojave jaki bolovi u gornjem abdomenu, povećana jetra ili se pojave znakovi intraabdominalnog krvarenja.

- Osteoporoz

Promjene u mineralnoj gustoći kostiju (BMD – *Bone Mineral Density*)

Primjena lijeka Visanne u adolescentica (starih 12 do ispod 18 godina starosti) u razdoblju od 12 mjeseci bila je povezana sa smanjenjem mineralne gustoće kostiju (BMD) u lumbalnoj kralježnici (L2-L4). Srednja relativna promjena u mineralnoj gustoći kostiju od početka do kraja liječenja (EOT – *end of treatment*) bila je -1,2% s rasponom od -6% do 5% (IC 95%: -1,70% i -0,78%, n=103). Ponovljeno mjerenje 6 mjeseci nakon završetka liječenja u podskupini sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju bilo je usmjereno prema oporavku (srednja relativna promjena od početka: -2,3% na završetku liječenja i -0,6% nakon 6 mjeseci s rasponom od -9% do 5% (IC 95%: -1,20% i -0,06%, n=60)).

Gubitak mineralne gustoće kostiju je od posebne važnosti tijekom adolescencije i rane odrasle dobi, kritičnog razdoblja za razvoj kostiju. Nije poznato hoće li smanjenje mineralne gustoće kostiju u toj populaciji smanjiti ukupnu koštanu masu i povisiti rizik za nastanak lomova u kasnijoj dobi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

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

Prikladan unos kalcija i vitamina D putem prehrane ili dodataka prehrani važan je za zdravlje kostiju žena svih dobi.

- Druga stanja

Bolesnice s anamnezom depresije mora se 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 lijeka Visanne razvije kontinuirana klinički značajna hipertenzija, savjetuje se prekinuti uzimanje lijeka 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 lijeka Visanne.

Dienogest može imati blagi učinak na perifernu rezistenciju inzulina i toleranciju glukoze. Dok uzimaju lijek Visanne, mora se 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 lijek 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 lijeka Visanne treba donijeti liječnik tek nakon što pažljivo odvaži koristi u odnosu na rizike.

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

- Laktoza

Svaka 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 lijeku Visanne.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Kako bi se ustanovile moguće interakcije, valja proučiti informacije o propisivanju konkomitantnih lijekova.

- Učinci drugih lijekova na Visanne

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 lijeka Visanne 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 koje povisuju klirens spolnih hormona (smanjena djelotvornost indukcijom enzima), npr.: fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, te eventualno okskarbazepin, topiramet, felbamat, grizeofulvin i lijekovi koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Indukcija enzima se može vidjeti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima se općenito viđa unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka liječenja indukcija enzima može trajati otprilike 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 s različitim djelovanjem na klirens spolnih hormona

Kada se primjenjuju zajedno sa spolnim hormonima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima, mogu povisiti ili smanjiti koncentracije progestina u plazmi. Čisti učinak tih promjena može biti klinički značajan u nekim slučajevima.

- Tvari koje smanjuju klirens spolnih hormona (inhibitori enzima)

Dienogest je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A4.

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Zajednička primjena s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 može povisiti koncentracije dienogesta u plazmi.

Zajednička primjena s jakim inhibitorom enzima CYP3A4 ketokonazolom rezultirala je povećanjem AUC (0-24 sata) dienogesta u ravnotežnom stanju za 2,9 puta. Zajednička primjena srednje jakog inhibitora eritromicina povećala je AUC (0-24 sata) dienogesta u ravnotežnom stanju za 1,6 puta.

- Učinci lijeka Visanne na druge lijekove

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

- 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 Plodnost, 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 (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

Ne preporuča se liječenje lijekom Visanne 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 dojenja po dijete i korist od terapije po majku, mora se donijeti odluka o tome hoće li žena prekinuti dojenje ili apstinirati od terapije lijekom Visanne.

Plodnost

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

Ukoliko je potrebna kontracepcija, valja koristiti neku nehormonsku metodu (vidjeti dio 4.2).

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Prikaz nuspojava temelji se na MedDRA terminima.

Upotrijebljen je najprikladniji termin MedDRA kako bi se opisala određena reakcija i njeni sinonimi te povezana stanja.

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

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom liječenja s lijekom Visanne 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 lijekom Visanne, dolazi do promjena načina menstruacijskog krvarenja. Načini menstruacijskog 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 lijekom Visanne 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, tj. 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, tj. niti jedna od prethodnih kategorija (22,8%). Bolesnice su tek povremeno prijavljivale promjene u načinu menstruacijskog krvarenja kao štetan događaj (vidi tablicu nuspojava).

Učestalosti nuspojava po kategorijama organskih sustava prema MedDRA-i (engl. MedDRA SOC = *MedDRA System Organ Classes*), koje su zabilježene s lijekom Visanne, sažeto su prikazane u donjoj tablici. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redosljedom 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 (MedDRA)	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 sredoprjsja		dispneja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina bol u abdomenu vjetrovi nadutost abdomena povraćanje	proljev konstipacija nelagoda u trbuhu gastrointestinalna upala gingivitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne alopecija	suha koža hiperhidroza pruritus hirzutizam lomljivost noktiju prhut dermatitis nenormalan rast kose poremećaj pigmentacije kao reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bolovi u leđima	bolovi u kostima mišićni grčevi 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 maternično / 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

Smanjenje mineralne gustoće kostiju

U nekontroliranom kliničkom ispitivanju na 111 adolescentica (starih 12 do ispod 18 godina starosti) koje su liječene lijekom Visanne, na njih 103 provedeno je mjerenje mineralne gustoće kostiju. Otprilike 72% sudionica u ispitivanju imalo je smanjenu mineralnu gustoću kostiju u lumbalnoj kralježnici (L2-L4) nakon primjene od 12 mjeseci (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

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 podnosi 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 endometrijskih 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% CI: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) i klinički značajno smanjenje boli u usporedbi s osnovnom vrijednošću (srednje smanjenje = $27,4$ 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 endometrijskih 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 lijekom Visanne umjereno se potiskuju razine endogenih estrogena.

Trenutno se ne raspolaze s dugoročnim podacima o mineralnoj gustoći kostiju (engl. BMD = *Bone Mineral Density*) i o riziku od fraktura u korisnicima 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 lijekom Visanne 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).

Sigurnost u adolescentica

Sigurnost lijeka Visanne obzirom na mineralnu gustoću kostiju proučavana je u nekontroliranom kliničkom ispitivanju tijekom 12 mjeseci na 111 adolescentica (starih 12 do ispod 18 godina starosti) s klinički suspektnom ili potvrđenom endometriozom. Srednja relativna promjena u mineralnoj gustoći kostiju lumbalne kralježnice (L2-L4) od početka liječenja u 103 bolesnice kojima je mjerena mineralna gustoća kostiju bila je $-1,2\%$. U podskupini bolesnica sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju provedeno je ponovljeno mjerenje 6 mjeseci nakon završetka liječenja te je pokazalo povišenje u mineralnoj gustoći kostiju do $-0,6\%$.

Dugoročna sigurnost

Provedeno je dugoročno opservacijsko ispitivanje aktivnim nadgledanjem nakon odobrenja kako bi se ispitala učestalost pojavljivanja ili pogoršanja klinički značajne depresije i pojava anemije. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 27 840 žena kojima je propisana nova hormonska terapija za endometriozu te su bile praćene do 7 godina.

Ukupno 3023 žene započele su s uzimanjem dienogesta od 2 mg na recept, a 3371 bolesnica započela je liječenje drugim odobrenim lijekovima za endometriozu. Ukupni prilagođeni omjer hazarda za novu pojavu anemije uspoređujući bolesnice koje su uzimale dienogest s bolesnicama koje su uzimale druge odobrene lijekove za endometriozu bio je 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Prilagođeni omjer hazarda za rizik od nastanka depresije usporedbom dienogesta i drugih odobrenih lijekova za liječenje endometrioze bio je 1,8 (95% CI: 0,3-9,4). Ne može se isključiti neznatno povećan rizik od pojave depresije kod bolesnica koje uzimaju dienogest u usporedbi s bolesnicama koje uzimaju druge odobrene lijekove za endometriozu.

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.

- Distribucija

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 distribucije (V_d/F) dienogesta je 40 l.

- Biotransformacija

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.

- Eliminacija

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 lijeka Visanne može se predvidjeti iz farmakokinetike jednokratne doze.

- Farmakokinetika u posebnih populacija

Lijek Visanne nije ispitivan specifično u ispitanika s renalnim oštećenjem.

Lijek Visanne nije ispitivan 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 pakiranju radi zaštite od svjetla.

6.5 Vrsta i sadržaj 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).

Veličine pakiranja:
28, 84 i 168 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-736913531

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04.09.2014./22.10.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2020.