

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Visanne, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2 mg dienogestu

Substancja pomocnicza: każda tabletką zawiera 62,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczoną literą „B” po jednej stronie i o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie endometriozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Do podania doustnego.

Dawkowanie:

Dawkowanie produktu Visanne to jedna tabletką codziennie bez przerwy, zażywana najlepiej o stałej porze w razie potrzeby z małą ilością płynu. Tabletkę można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

Tabletki należy zażywać ciągle, bez względu na krwawienie z pochwy. Po skończeniu opakowania następne należy rozpocząć bez przerwy.

Nie ma doświadczenia w leczeniu endometriozy u pacjentów, u których stosowano produkt Visanne powyżej 15 miesięcy.

Leczenie można rozpocząć w każdym dniu cyklu menstruacyjnego.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Visanne należy przerwać każdą hormonalną antykoncepcję. Jeżeli stosowanie antykoncepcji jest wymagane należy zastosować metodę niehormonalną (np. metoda barierowa).

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek:

Skuteczność produktu Visanne może być zmniejszona w przypadku pominięcia zażycia tabletek, wymiotów i (lub) biegunki (jeżeli występują w ciągu 3-4 godzin po zażyciu tabletki). W przypadku pominięcia jednej lub więcej tabletek, kobieta powinna jak najszybciej zażyć tylko jedną tabletkę, a następnie powinna kontynuować przyjmowanie w ciągu następnych dni o zwykłej porze. Tabletkę niewchłonięta z powodu wymiotów lub biegunki powinna być również zastąpiona jedną tabletką.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Dzieci:

Produkt Visanne nie jest wskazany do stosowania u dzieci przed pierwszą miesiączką. Nie oceniono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Visanne u młodzieży (pierwsza miesiączka do 18 roku życia).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu Visanne u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Produkt Visanne jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Brak danych wskazujących na konieczność dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Visanne nie należy stosować w przypadku występowania którejkolwiek z chorób wymienionych poniżej, które są częściowo zaczerpnięte z informacji o innych preparatach zawierających tylko progestagen. W przypadku pojawienia się którejkolwiek z tych chorób w czasie stosowania produktu Visanne należy niezwłocznie przerwać leczenie:

- aktywna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa;
- choroba tętnic i układu sercowo-naczyniowego, występująca w przeszłości lub obecnie (np. zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, choroba niedokrwienna serca);
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi;
- występująca obecnie lub w przeszłości ciężka choroba wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy;
- występujące obecnie lub w wywiadzie guzy wątroby (łagodne lub złośliwe);
- stwierdzone lub podejrzewane zmiany złośliwe zależne od hormonów płciowych;
- niezdiagnozowane krwawienie z pochwy;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4.1 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ produkt Visanne jest preparatem zawierającym tylko progestagen, należy przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawierających tylko progestagen obowiązują również dla stosowania produktu Visanne, chociaż nie wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności są oparte na odpowiednich wynikach badań klinicznych produktu Visanne.

Jeśli występuje lub nasili się którakolwiek z chorób/czynników ryzyka wymienionych poniżej, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia produktem Visanne należy przeprowadzić indywidualną analizę oceny ryzyka i korzyści.

- Ciężkie krwawienie z macicy

Krwawienie z macicy, na przykład u kobiet z gruczolistością macicy lub mięśniakami macicy, może ulec nasileniu w czasie stosowania produktu Visanne. Jeśli krwawienie jest obfite i utrzymuje się przez dłuższy czas, może prowadzić do niedokrwistości (ciężkiej w niektórych przypadkach). W przypadku wystąpienia niedokrwistości należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Visanne.

- Zmiany profilu krwawienia

U większości pacjentek leczonych produktem Visanne wystąpiły zmiany profilu krwawienia menstruacyjnego (patrz punkt 4.8).

- Zaburzenia krążenia krwi

Badania epidemiologiczne dostarczyły nielicznych dowodów na związek między stosowaniem preparatów zawierających tylko progestagen i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru naczyniowego mózgu. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowych jest raczej powiązane z wiekiem, nadciśnieniem tętniczym i paleniem tytoniu. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia udaru może być nieznacznie zwiększone przez preparaty zawierające tylko progestagen.

Chociaż nieistotne statystycznie, niektóre badania wskazują, że może występować nieznacznie zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) związane ze stosowaniem preparatów zawierających tylko progestagen. Powszechnie uznawane czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE) obejmują pozytywny wywiad osobisty lub rodzinny (VTE u rodzeństwa lub u rodziców we względnie wczesnym wieku), wiek, otyłość, długotrwałe unieruchomienie, duży zabieg chirurgiczny lub duży uraz. W przypadku długotrwałego unieruchomienia zalecane jest przerwanie stosowania produktu Visanne (co najmniej cztery tygodnie przed planowaną operacją) i wznowienie leczenia po upływie dwóch tygodni po całkowitym ponownym uruchomieniu.

Należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu.

Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów tętniczych lub żylnych zaburzeń zakrzepowych lub ich podejrzenia.

- Nowotwory

Metaanaliza danych pochodzących z 54 badań epidemiologicznych wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko względne ($RR = 1,24$) zdiagnozowania raka piersi wśród kobiet aktualnie stosujących doustne środki antykoncepcyjne, zwłaszcza przyjmujących preparaty estrogenowo-progestagenowe. Dodatkowe ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po przerwaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, dodatkowa liczba diagnoz raka piersi u kobiet obecnie i w przeszłości stosujących złożone doustne środki

antykonieczny jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka zapadalności na raka piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet zażywających preparaty zawierające tylko progestagen jest prawdopodobnie podobnego rzędu wielkości co ryzyko związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak wyniki dotyczące preparatów zawierających tylko progestagen są oparte na o wiele mniejszej grupie osób stosujących i są tym samym mniej jednoznaczne niż w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związków przyczynowych. Obserwowany profil zwiększonego ryzyka może być związany z wcześniejszą diagnozą raka piersi u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, biologicznymi działaniami doustnych środków antykoncepcyjnych lub współdziałaniem obu tych czynników. Rak piersi wykrywany u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest zazwyczaj mniej zaawansowany klinicznie niż rak wykrywany u kobiet, które nigdy nie stosowały doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących substancje hormonalne jak ta zawarta w produkcie Visanne w rzadkich przypadkach zgłaszano łagodne guzy wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwe guzy wątroby. W pojedynczych przypadkach guzy te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę guz wątroby, jeśli u kobiet zażywających produkt Visanne występują ciężkie bóle w obrębie nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej.

- Osteoporoza

U pacjentek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy przed rozpoczęciem stosowania produktu Visanne należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka i korzyści, ponieważ stężenia estrogenów endogennych są umiarkowanie zmniejszone podczas leczenia produktem Visanne (patrz punkt 5.1).

- Inne choroby

Pacjentki z depresją w wywiadzie należy dokładnie obserwować i przerwać stosowanie produktu w przypadku nawrotu depresji w ciężkim stopniu.

Nie wydaje się, aby dienogest ogólnie wpływał na ciśnienie tętnicze krwi u kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Jednak w przypadku rozwoju przewlekłego, istotnego klinicznie nadciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Visanne, zalecane jest odstawienie produktu Visanne i leczenie nadciśnienia tętniczego.

Powtórne wystąpienie żółtaczki zastoinowej i (lub) świądu, które po raz pierwszy wystąpiły w czasie ciąży lub poprzedniego stosowania steroidów płciowych, wymaga przerwania stosowania produktu Visanne.

Dienogest może mieć nieznaczny wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy. Kobiety z cukrzycą, zwłaszcza cukrzycą ciążową, należy dokładnie obserwować podczas zażywania produktu Visanne.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe podczas zażywania produktu Visanne.

U kobiet stosujących preparaty zawierające tylko progestagen jako środki antykoncepcyjne istnieje większe prawdopodobieństwo, że występujące ciążę są ciążami pozamacicznymi, niż w przypadku ciąż u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Z tego powodu decyzję o stosowaniu produktu Visanne u kobiet z ciążą pozamaciczną lub zaburzeniami czynności jajowodów w wywiadzie należy podjąć wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Podczas stosowania produktu Visanne mogą wystąpić przetrwałe pęcherzyki jajnikowe (często nazywane torbielami czynnościowymi jajnika). Większość takich pęcherzyków jest bezobjawowa, chociaż niektórym może towarzyszyć ból w obrębie miednicy.

- Laktoza

Każda tabletki Visanne zawiera 62,8 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy na diecie bezlaktozowej powinni wziąć pod uwagę ilość zawartą w produkcie Visanne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Oddziaływanie innych leków na produkt Visanne

- Indywidualne induktory lub inhibitory enzymów (CYP3A4)

Progestageny, w tym dienogest, są metabolizowane głównie przez układ enzymatyczny cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), zlokalizowany w błonie śluzowej jelit i wątrobie. Z tego powodu induktory lub inhibitory CYP3A4 mogą oddziaływać na metabolizm leków zawierających progestagen.

Zwiększony klirens hormonów płciowych z powodu indukcji enzymów może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu Visanne i może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, np. zmian profilu krwawienia z macicy.

Zmniejszony klirens hormonów płciowych z powodu inhibicji enzymów może zwiększać ekspozycję na dienogest i może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.

- Substancje o właściwościach indukujących enzymy

Interakcje mogą wystąpić z lekami (np. fenytoiną, barbituranami, primidonem, karbamazepiną, ryfampicyną i prawdopodobnie również okskarbazepiną, topiramatem, felbamatem, gryzeofulwiną, newirapiną i produktami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), które indukują enzymy mikrosomalne (np. enzymy cytochromu P450), co może prowadzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych.

Maksymalna indukcja enzymów nie jest zazwyczaj obserwowana przez 2-3 tygodnie, ale może utrzymywać się następnie przez co najmniej 4 tygodnie po przerwaniu leczenia.

Działanie induktora CYP 3A4 – ryfampicyny – badano u zdrowych kobiet po menopauzie. Równoczesne podawanie ryfampicyny z tabletkami zawierającymi walerianian estradiolu/dienogest prowadziło do znaczącego zmniejszenia stężenia w stanie stacjonarnym i ekspozycji układowej na dienogest i estradiol. Ekspozycja układowa na dienogest i estradiol w stanie równowagi dynamicznej, mierzona za pomocą AUC(0-24h), była zmniejszona odpowiednio o 83% i 44%.

- Substancje o właściwościach hamujących enzymy

Znane inhibitory CYP3A4, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, flukonazol), cymetydyna, werapamil, makrolidy (np. erytromycyna, klarytromycyna i roksytromycyna), diltiazem, inhibitory proteazy (np. rytonawir, sakwinawir, indynawir, nelfinawir), leki przeciwdepresyjne (np. nefazodon, fluwoksamina, fluoksetyna) i sok grapefruitowy mogą zwiększać stężenie progestagenów w osoczu i prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.

W badaniu dotyczącym działania inhibitorów CYP3A4 (ketokonazol, erytromycyna) na skojarzenie walerianianu estradiolu/dienogestu stężenie dienogestu w osoczu było zwiększone w stanie stacjonarnym. Równoczesne podawanie z silnym inhibitorem – ketokonazolem – prowadziło do 186% zwiększenia AUC(0-24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu. W przypadku równoczesnego podawania z umiarkowanym inhibitorem – erytromycyną – AUC (0-24h) dienogestu w stanie stacjonarnym było zwiększone o 62%.

Znaczenie kliniczne tych interakcji jest nieznane.

- Oddziaływanie dienogestu na inne leki

W oparciu o badania inhibicji *in vitro*, klinicznie istotne interakcje dienogestu z metabolizmem innego leku zachodzącym za pośrednictwem enzymów cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

Uwaga: Należy zapoznać się z informacją o stosowanym równocześnie leku w celu zidentyfikowania możliwych interakcji.

- Interakcje z jedzeniem

Standaryzowany wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na dostępność biologiczną produktu Visanne.

- Testy laboratoryjne

Stosowanie progestagenów może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek (nośnych) w osoczu (np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i lipidów/frakcji lipoprotein), parametry metabolizmu węglowodanów parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie norm.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania dienogestu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu Visanne nie wolno podawać kobietom w ciąży, ponieważ brak danych wskazujących na konieczność leczenia endometriozy w czasie ciąży.

Laktacja

Leczenie produktem Visanne w czasie laktacji nie jest zalecane.

Nie wiadomo, czy dienogest przenika do mleka ludzkiego. Dane uzyskane na zwierzętach wykazały przenikanie dienogestu do mleka u szczurów.

Należy podjąć decyzję, czy ma być przerwane karmienie piersią czy leczenie produktem Visanne nie będzie stosowane, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z leczenia dla kobiety.

Płodność

Z dostępnych danych wynika, że owulacja jest zahamowana u większości pacjentek podczas leczenia produktem Visanne. Jednak produkt Visanne nie jest środkiem antykoncepcyjnym.

Jeśli wymagana jest antykoncepcja, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.2).

Z dostępnych danych wynika, że cykl menstruacyjny powraca do normy w ciągu 2 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Visanne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie pojazdów mechanicznych w ruchu u osób stosujących produkty zawierające dienogest.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są częstsze w czasie pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Visanne i ustępują wraz z kontynuacją leczenia. Mogą wystąpić zmiany profilu krwawienia, takie jak plamienia, nieregularne krwawienia lub brak miesiączki. U pacjentek stosujących produkt Visanne zgłaszano następujące działania niepożądane.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leczenia produktem Visanne był ból głowy (9,0%), dyskomfort piersi (5,4%), obniżony nastrój (5,1%) i trądzik (5,1%).

Dodatkowo u większości pacjentek leczonych produktem Visanne występowały zmiany profilu krwawień menstruacyjnych. Profil krwawień menstruacyjnych oceniano systematycznie za pomocą dzienniczek pacjentek i analizowano przy użyciu metody WHO 90-dniowego okresu referencyjnego. Podczas pierwszych 90 dni leczenia produktem Visanne obserwowano następujące profile krwawienia (n=290; 100%): brak miesiączki (1,7%), rzadkie krwawienia (27,2%), częste krwawienia (13,4%), nieregularne krwawienia (35,2%), dłuższe krwawienia (38,3%), prawidłowe krwawienia, czyli żadna z poprzednich kategorii (19,7%). Podczas czwartego okresu referencyjnego obserwowano następujące profile krwawienia (n=149; 100%): brak miesiączki (28,2%), rzadkie krwawienia (24,2%), częste krwawienia (2,7%), nieregularne krwawienia (21,5%), dłuższe krwawienia (4,0%), prawidłowe krwawienia, czyli żadna z poprzednich kategorii (22,8%). Zmiany profilu krwawienia menstruacyjnego były rzadko zgłaszane przez pacjentki jako działanie niepożądane (patrz tabela działań niepożądanych).

Częstości występowania działań niepożądanych według Klasyfikacji układów i narządów MedDRA, zgłaszanych podczas stosowania produktu Visanne, są podsumowane w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonym zakresie częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Zakres częstości występowania jest określony jako często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Częstość występowania jest oparta na danych zebranych z czterech badań klinicznych, obejmujących 332 pacjentek (100%).

Tabela 1. Tabela działań niepożądanych, badania kliniczne fazy III, N=332

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała wzmoczone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	obniżony nastrój zaburzenia snu nervowość utrata libido zmiany nastroju	lęk depresja nagłe zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy migrena	zachwianie równowagi autonomicznego układu nerwowego zaburzenia uwagi
Zaburzenia oka		suche oko
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne
Zaburzenia serca		nieswoiste zaburzenia układu krążenia kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ból brzucha wzdęcia z oddawaniem wiatrów rozdęcie brzucha wymioty	biegunka zaparcia dyskomfort w brzuchu stan zapalny żołądka i jelit zapalenie dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik łysienie	sucha skóra wzmoczona potliwość świąd hirsutyzm łamliwość paznokci łupież zapalenie skóry nieprawidłowy wzrost włosów reakcja nadwrażliwości na światło zaburzenia pigmentacji
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	ból kości kurcze mięśni ból kończyn uczucie ciężkości kończyn

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	dyskomfort piersi torbiel jajnika uderzenia gorąca krwawienie z macicy/pochwy, w tym plamienia	kandydoza pochwy, suchość sromu i pochwy wydzielina z narządu rodnego ból w obrębie miednicy zanikowe zapalenie sromu i pochwy guz piersi dysplazja włóknisto-torbielowata sutka stwardnienie piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie drażliwość	obrzęki

4.9 Przedawkowanie

Badania toksyczności ostrej przeprowadzone z dienogestem nie wykazały ryzyka wystąpienia ostrych działań niepożądanych w przypadku niezamierzonego zażycia wielokrotności terapeutycznej dawki dobowej. Nie istnieje swoiste antidotum. Zażywanie 20-30 mg dienogestu na dobę (10- do 15-krotnie większa dawka niż w produkcie Visanne) przez ponad 24 tygodnie było bardzo dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny, kod ATC: G03D

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, niewykazującą aktywności androgennej, ale raczej przeciwandrogenną, wynoszącą około jednej trzeciej aktywności octanu cypoteronu. Dienogest wiąże się z receptorem progesteronowym ludzkiej macicy z tylko 10% powinowactwa względnego progesteronu. Mimo słabego powinowactwa do receptora progesteronowego dienogest wykazuje silne działanie progestagenne *in vivo*. Dienogest nie wykazuje znamiennej androgennej, mineralokortykoidowej lub glikokortykoidowej aktywności *in vivo*.

Dienogest działa na endometriozę poprzez zmniejszenie endogennej produkcji estradiolu i tym samym tłumi działanie troficzne estradiolu na endometrium eutopowe i ectopowe. W przypadku ciągłego podawania dienogest prowadzi do wytworzenia środowiska endokrynnego z niedoborem estrogenów i nadmiarem gestagenów, powodując początkową przemianę wydzielniczą (decydualizację) z następową atrofią struktur endometrium.

Dane dotyczące skuteczności:

Wyższość produktu Visanne nad placebo wykazano w 3-miesięcznym badaniu z udziałem 198 pacjentek z endometriozą. Związany z endometriozą ból w obrębie miednicy zmierzono na wizualnej skali analogowej (0-100 mm). Po 3 miesiącach leczenia produktem Visanne wykazano statystycznie znamiennej różnicę w porównaniu z placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95%CI: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) i klinicznie znaczące zmniejszenie bólu w porównaniu do wartości początkowej (średnie zmniejszenie = $27,4$ mm $\pm$ 22,9).

Po 3 miesiącach leczenia zmniejszenie związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy o 50% lub więcej bez istotnego zwiększenia równoczesnego stosowania leków przeciwbólowych osiągnięto u 37,3% pacjentek stosujących produkt Visanne (placebo: 19,8%); zmniejszenie związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy o 75% lub więcej bez istotnego zwiększenia równoczesnego stosowania leków przeciwbólowych osiągnięto u 18,6% pacjentek stosujących produkt Visanne (placebo: 7,3%).

Otwarte przedłużenie tego badania kontrolowanego placebo wskazywało ciągłą poprawę związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy przez czas leczenia wynoszący maksymalnie 15 miesięcy.

Wyniki badania kontrolowanego placebo były poparte wynikami uzyskanymi w 6-miesięcznym badaniu kontrolowanym leczeniem agonistą GnRH z udziałem 252 pacjentek z endometriozą.

Trzy badania z udziałem łącznie 252 pacjentek otrzymujących dawkę dobową 2 mg dienogestu wykazały znaczne zmniejszenie zmian endometrialnych po 6 miesiącach leczenia.

W małym badaniu ($n=8$ na grupę dawkowania) wykazano, że dawka dobową 1 mg dienogestu indukuje stan anowulacji po 1 miesiącu leczenia. Produktu Visanne nie badano w większych badaniach pod kątem skuteczności antykoncepcyjnej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

Endogenne stężenia estrogenów są umiarkowanie stłumione w czasie leczenia produktem Visanne.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) i ryzyka złamań u osób stosujących produkt Visanne. BMD oceniano u 21 pacjentek przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia produktem Visanne i nie wystąpiło zmniejszenie średniego BMD. U 29 pacjentek leczonych octanem leuproreliny (LA) po tym samym czasie zaobserwowano średnie zmniejszenie o $4,04\% \pm 4,84\%$ (Δ między grupami = $4,29\%$; 95%CI: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Podczas leczenia produktem Visanne przez okres do 15 miesięcy nie obserwowano znamienych zmian średnich wartości parametrów laboratoryjnych (w tym hematologicznych, biochemicznych krwi, enzymów wątrobowych, lipidów i HbA1C) ($n=168$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

• Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 47 ng/ml jest osiągane po około 1,5 godziny po pojedynczym podaniu. Dostępność biologiczna wynosi około 91%. Farmakokinetyka dienogestu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 1-8 mg.

- Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. corticoid binding globulin, CBG). 10% całkowitej zawartości leku w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu, a 90% leku wiąże się nieswoiście z albuminami.

Pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) dienogestu wynosi 40 l.

- Metabolizm

Dienogest jest całkowicie metabolizowany znanymi szlakami metabolizmu steroidów, z powstawaniem metabolitów przeważnie nieaktywnych endokrynologicznie. W oparciu o badania *in vitro* i *in vivo* CYP3A4 jest głównym enzymem zaangażowanym w metabolizm dienogestu. Metabolity są wydalone bardzo szybko, tak że w osoczu niezmieniony dienogest jest frakcją dominującą.

Klirens metaboliczny osocza Cl/F wynosi 64 ml/min.

- Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Końcowa faza eliminacji charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 9-10 godzin. Dienogest jest wydalany w postaci metabolitów, których współczynnik wydalania mocz – kał wynosi około 3:1 po podaniu doustnym 0,1 mg/kg. Okres półtrwania wydalania metabolitów w moczu wynosi 14 godzin. Po podaniu doustnym około 86% podanej dawki jest eliminowane w ciągu 6 dni, z czego większość w ciągu pierwszych 24 h, głównie z moczem.

- Stan stacjonarny

Na farmakokinetkę dienogestu nie ma wpływu stężenie SHBG. Po codziennym przyjmowaniu stężenie leku w surowicy zwiększa się około 1,24-krotnie osiągając stan stacjonarny po 4 dniach leczenia. Farmakokinetkę dienogestu po wielokrotnym podawaniu produktu Visanne można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

- Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Produktu Visanne nie badano szczegółowo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Produktu Visanne nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy mieć jednak na uwadze, że steroidy płciowe mogą przyczyniać się do wzrostu niektórych hormonozależnych tkanek i nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon (typ A)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia ziemniaczana
Powidon K 25
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki znajdują się w blistrach składających się z zielonych przezroczystych folii, wykonanych z polichlorku winylidenu (PVDC) pokrytym polichlorkiem winylu (PVC) i folii metalowej wykonanej z aluminium (strona matowa termozgrzewalna).

Rodzaje opakowań:
28, 84 i 168 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.07.2011