

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Visanne, 2 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg dienogestu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 62,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

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:

Podanie doustne.

##### Dawkowanie:

Produkt leczniczy Visanne stosuje się podając jedną tabletki dziennie bez okresów przerw w przyjmowaniu tabletek. Tabletkę należy zażywać najlepiej o stałej porze w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu. Tabletkę można zażywać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletki należy zażywać ciągle, bez względu na krwawienie z pochwy. Po skończeniu jednego opakowania następne należy rozpocząć od razu, nie stosując przerw w przyjmowaniu tabletek.

Leczenie można rozpocząć w każdym dniu cyklu menstruacyjnego.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Visanne należy przerwać każdą hormonalną antykoncepcję niezależnie od jej rodzaju. Jeżeli stosowanie antykoncepcji jest wymagane należy zastosować metodę niehormonalną (np. metoda mechaniczną).

##### Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek:

Skuteczność produktu leczniczego Visanne może być zmniejszona w przypadku pominięcia zażycia tabletek oraz w przypadku wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki (jeśli wystąpią one 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 produktu leczniczego w ciągu następnych dni o zwykłej porze. Tabletkę niewchłoniętą z powodu występowania wymiotów lub biegunki również powinna być zastąpiona przez przyjęcie kolejnej, tylko jednej tabletki z blistra.

### **Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów**

#### Dzieci:

Produkt leczniczy Visanne nie jest wskazany do stosowania u dzieci przed pierwszą miesiączką.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Visanne badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy u 111 dorastających kobiet (12 - <18 lat) z klinicznym podejrzeniem lub potwierdzoną endometriozą (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie istnieją uzasadnione wskazania do stosowania produktu leczniczego Visanne u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Produkt leczniczy 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 leczniczego Visanne nie należy stosować w przypadku występowania którejkolwiek z chorób wymienionych poniżej, które to przykłady chorób są częściowo zaczerpnięte z informacji o przeciwwskazaniach do stosowania innych produktów leczniczych zawierających tylko progestagen. W przypadku pojawienia się którejkolwiek z tych chorób w czasie stosowania produktu leczniczego Visanne należy niezwłocznie przerwać leczenie:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- aktywna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa;
- choroba tętnic i układu sercowo-naczyniowego, występująca w przeszłości lub obecnie (np. zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, choroba niedokrwienności 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;

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Ostrzeżenia

Ponieważ produkt leczniczy Visanne jest produktem zawierającym tylko progestagen, należy więc przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania innych produktów zawierających tylko progestagen obowiązują również dla stosowania produktu leczniczego Visanne, chociaż nie wszystkie z ostrzeżeń i środków ostrożności są oparte na odpowiednich wynikach badań klinicznych produktu leczniczego Visanne.

Jeśli występuje lub nasili się którakolwiek z chorób i (lub) czynników ryzyka wymienionych poniżej, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia produktem leczniczym Visanne należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

- Ciężkie krwawienie z macicy

Krwawienie z macicy, na przykład u kobiet z gruczolistością macicy lub mięśniakami macicy, może ulec nasileniu w czasie stosowania produktu leczniczego 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 leczniczego Visanne.

- Zmiany profilu krwawienia

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

- Zaburzenia krążenia krwi

Badania epidemiologiczne dostarczyły nielicznych dowodów na związek między stosowaniem produktów leczniczych zawierających tylko progestagen i występowaniem zwiększonego ryzyka 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 produkty lecznicze zawierające tylko progestagen.

Chociaż jest to nieistotne statystycznie, niektóre badania wskazują, że może występować nieznacznie zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) związane ze stosowaniem produktów leczniczych 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 leczniczego 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 tętnicznych 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 produkty lecznicze 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 antykoncepcyjne jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka zapadalności na raka piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet zażywających produkty lecznicze zawierające tylko progestagen jest prawdopodobnie podobnego rzędu wielkości co ryzyko związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak wyniki dotyczące produktów leczniczych 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 leczniczym 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 leczniczy Visanne występują ciężkie bóle w obrębie nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej.

- Osteoporoza

Zmiany gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD)

Stosowanie Visanne u młodzieży (12 do <18 lat) podczas leczenia trwającego 12 miesięcy było związane ze zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 – L4). Średnia względna zmiana BMD od wartości wyjściowej do końca leczenia (ang. *end of treatment*, EOT) wynosiła -1,2%, w zakresie pomiędzy -6% i 5% (IC 95%: -1,7% i -0,78%, n=103). Pomiary powtórzone w 6. miesiącu po EOT w podgrupie ze zmniejszonymi wartościami BMD wskazywały tendencję do wyzdrowienia. Średnia względna zmiana od wartości wyjściowej: -2,3% w EOT i -0,6% w 6. miesiącu po EOT w zakresie pomiędzy -9% i 6% (IC 95%: -1,20% i 0,06%, n=60).

Zmniejszenie BMD jest szczególnie istotne w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości, krytycznym okresie akrecji kości. Nie wiadomo, czy zmniejszenie BMD w tej populacji zmniejsza maksymalną masę kostną i zwiększa ryzyko złamań w późniejszych latach (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

Odpowiednie spożycie wapnia i witaminy D z dietą lub w postaci suplementów, jest ważne dla zdrowia kości u kobiet w każdym wieku.

- Inne choroby

Pacjentki z depresją w wywiadzie należy dokładnie obserwować i przerwać stosowanie produktu leczniczego w przypadku nawrotu depresji o 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 leczniczego Visanne, zalecane jest odstawienie produktu leczniczego Visanne i leczenie nadciśnienia tętniczego.

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

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

U kobiet stosujących produkty lecznicze 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 leczniczego 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 leczniczego 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 tabletkę produktu leczniczego Visanne zawiera 62,8 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy pozostający na diecie bezlaktozowej powinni wziąć pod uwagę ilość laktozy zawartą w produkcie leczniczym Visanne.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Oddziaływanie innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Visanne

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 produktów leczniczych zawierających w swoim składzie progestagen.

Zwiększony klirens hormonów płciowych z powodu indukcji enzymów może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego 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 zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszające skuteczność przez indukcję enzymów), np.: fenytoina, barbiturany, primidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i produkty lecznicze roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Indukcję enzymów obserwuje się już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest zazwyczaj obserwowana w ciągu kilku tygodni. Po przerwaniu leczenia indukcja enzymów może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Działanie induktora CYP 3A4 – ryfampicyny – badano u zdrowych kobiet po menopauzie. Równoczesne podawanie ryfampicyny z tabletkami zawierającymi walerianian estradiolu + dienogest prowadziło do istotnego 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 wywierające zmienny wpływ na klirens hormonów płciowych*

Równoczesne stosowanie hormonów płciowych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub

zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W efekcie końcowym, w niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

- Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (hamujące enzymy)

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów nie jest nieznane.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenie dienogestu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do 2,9-krotnego zwiększenia wartości AUC (0-24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu. Jednoczesne stosowanie z erytromycyną - umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, zwiększa wartość AUC (0-24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu 1,6-krotnie.

• Oddziaływanie Visanne na inne produkty lecznicze

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

• Interakcje z jedzeniem

Standaryzowany wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na dostępność biologiczną produktu leczniczego 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 (nośnikowych) 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 Wpływ na płodność ciążę i laktację**

##### 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 leczniczego Visanne nie wolno podawać kobietom w ciąży ze względu na brak danych wskazujących na zasadność leczenia endometriozы w czasie ciąży.

##### Karmienie piersią

Leczenie produktem leczniczym Visanne w czasie laktacji nie jest zalecane.

Nie wiadomo, czy dienogest przenika do mleka ludzkiego. Dane uzyskane z badań zwierząt wykazały przenikanie dienogestu do mleka u szczurów.

Należy podjąć decyzję, czy ma zostać przerwane karmienie piersią czy też leczenie produktem leczniczym 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 leczniczym Visanne. Jednak produkt leczniczy 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 leczniczym Visanne.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

Dodatkowo u większości pacjentek leczonych produktem leczniczym 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 leczniczym Visanne obserwowano następujące profile krwawienia (n=290; 100%): brak miesiączki (1,7%), rzadkie krwawienia (27,2%), częste krwawienia (13,4%), nieregularne krwawienia (35,2%), przedłużone 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%), przedłużone krwawienia (4,0%), prawidłowe krwawienia, czyli żadna z poprzednich kategorii (22,8%). Zmiany profili krwawienia menstruacyjnego były rzadko zgłaszane przez pacjentki jako działanie niepożądane (patrz tabela działań niepożądanych).

Częstość i klasyfikacja działań niepożądanych według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA, zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Visanne, są podsumowane w tabeli poniżej. Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA. 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 pacjentki (100%).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		niedokrwistość
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała wzmoczone łaknienie

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Często</b>	<b>Nie zbyt często</b>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	obniżony nastrój zaburzenia snu nerwowość utrata libido zmiany nastroju	lęk depresja nagłe zmiany nastroju
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy migrena	zachwianie równowagi autonomicznego układu nerwowego zaburzenia uwagi
<b>Zaburzenia oka</b>		suche oko
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>		nieswoiste zaburzenia układu krążenia kołatanie serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		duszności
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności ból brzucha wzdęcia z oddawaniem wiatrów rozęcie brzucha wymioty	biegunka zaparcia dyskomfort w brzuchu stan zapalny żołądka i jelit zapalenie dziąseł
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	trądzik łysienie	sucha skóra wzmozona potliwość świąd hirsutyzm łamliwość paznokci łupież zapalenie skóry nieprawidłowy wzrost włosów reakcja nadwrażliwości na światło zaburzenia pigmentacji
<b>Zaburzenia mięśniowo-Szkieletowe j tkanki łącznej</b>	ból pleców	ból kości kurcze mięśni ból kończyn uczucie ciężkości kończyn
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		zakażenie dróg moczowych
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	dyskomfort piersi torbiel jajnika uderzenia gorąca krwawienie z macicy i (lub) 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
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	osłabienie drażliwość	obrzęki

### **Zmniejszenie gęstości mineralnej kości**

W niekontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 111 dorastających kobiet (12 do <18 lat) leczonych produktem leczniczym Visanne, 103 miało wykonane pomiary BMD. Po 12 miesiącach stosowania, około



72% uczestniczek tego badania miało zmniejszoną BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 – L4) (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

### **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 leczniczym Visanne) przez ponad 24 tygodnie było bardzo dobrze tolerowane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny, kod ATC: G03DB08

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, nie tylko niewykazującą aktywności androgennej, ale działającą wręcz odwrotnie - przeciwandrogennie, Siła działania przeciwandrogennego wynosi około jednej trzeciej aktywności octanu cyproteronu. Dienogest wiąże się z receptorem progesteronowym ludzkiej macicy z siłą tylko 10% w porównaniu do powinowactwa względnego progesteronu. Mimo słabego powinowactwa do receptora progesteronowego dienogest wykazuje silne działanie progestagenne *in vivo*. Dienogest nie wykazuje znamiennej androgennej, mineralokortykosteroidowej lub glikokortykosteroidowej aktywności *in vivo*.

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

#### Dane dotyczące skuteczności:

Wyższość produktu leczniczego 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 leczniczym 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 przeciwbólowych produktów leczniczych osiągnięto u 37,3% pacjentek stosujących produkt leczniczy Visanne (placebo: 19,8%); zmniejszenie związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy o 75% lub więcej bez istotnego zwiększenia równoczesnego stosowania przeciwbólowych produktów leczniczych osiągnięto u 18,6% pacjentek stosujących produkt leczniczy 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 leczniczego Visanne nie badano w większych badaniach pod kątem skuteczności antykoncepcyjnej.

#### Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

Endogenne stężenia estrogenów są umiarkowanie obniżone w czasie leczenia produktem leczniczym Visanne.

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

Podczas leczenia produktem leczniczym 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).

#### *Bezpieczeństwo stosowania u młodzieży*

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Visanne badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy u 111 dorastających kobiet (12 - <18 lat) z klinicznym podejrzeniem lub potwierdzoną endometriozą. U 103 pacjentów, u których mierzono BMD średnia względna zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 – L4) od wartości wyjściowej wynosiła  $-1,2\%$ . W podgrupie pacjentów ze zmniejszoną BMD wykonano pomiar po 6-ciu miesiącach od zakończenia leczenia i zaobserwowano zwiększenie BMD do  $-0,6\%$ .

#### Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeprowadzono długoterminowe, porejstracyjne, obserwacyjne badanie oceniające pierwsze wystąpienie lub pogorszenie istotnej klinicznie depresji i wystąpienie niedokrwistości. Badanie objęło 27 840 kobiet, u których zastosowano terapię hormonalną endometriozy i obserwowanych aż do 7 lat.

Łącznie u 3023 kobiet zastosowano dienogest 2 mg a u 3 371 inne dopuszczone leki na endometriozę.

Całkowity skorygowany współczynnik hazardu dla nowych przypadków niedokrwistości porównujący pacjentki leczone dienogestem z pacjentkami przyjmującymi inne zatwierdzone leki przeciw endometriozie wyniósł 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Skorygowany współczynnik hazardu dla depresji porównujący dienogest i inne dopuszczone do obrotu leki na endometriozę wyniósł 1,8 (95% CI: 0,3-9,4). Nie można wykluczyć nieznacznie zwiększonego ryzyka depresji u pacjentek stosujących dienogest w porównaniu do pacjentek stosujących inne zarejestrowane leki na endometriozę.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### • Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 47 ng/ml jest osiągnięte 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 produktu leczniczego w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu, a 90% produktu leczniczego 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 produktu leczniczego w surowicy zwiększa się około 1,24-krotnie osiągając stan stacjonarny po 4 dniach leczenia. Farmakokinetkę dienogestu po wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego Visanne można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

- Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Produktu leczniczego Visanne nie badano szczegółowo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego 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 podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki znajdują się w blisterach składających się z zielonych przezroczystych folii, wykonanych z polichlorku widylicenu (PVDC) pokrytych 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

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

16693

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

12.04.2010/15.01.2015

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

**04.2020**