

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Visanne 2 mg comprimate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține dienogest 2 mg

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 62,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, cu margini teșite, gravate cu "B" pe o față și cu diametrul de 7 mm.

**4. Date clinice****4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul endometriozei.

**4.2 Doze și mod de administrare****Mod de administrare:**

Pentru administrare orală.

**Doze:**

Dozajul Visanne este de un comprimat zilnic fără nicio pauză, administrat de preferință la aceeași oră în fiecare zi, cu puțin lichid, după cum este necesar. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie administrate în mod continuu, indiferent de sângerarea vaginală. Când s-a terminat un pachet, următorul trebuie început fără întrerupere.

Tratamentul poate fi început în orice zi a ciclului menstrual.

Orice contracepție hormonală trebuie oprită anterior inițierii tratamentului cu Visanne. Dacă contracepția este necesară, trebuie folosite metode contraceptive non-hormonale (de exemplu metoda barierei).

**Abordarea terapeutică în cazul omiterii comprimatelor:**

Eficacitatea Visanne poate fi scăzută în cazul în care se omit comprimate sau dacă apar vărsături și/sau diaree (dacă acestea apar în interval de 3-4 ore după administrarea comprimatului). Dacă s-au omis unul sau mai multe comprimate, femeia trebuie să ia numai un comprimat, imediat ce își aduce aminte, și apoi să continue ziua următoare la ora obișnuită. De asemenea, un comprimat neabsorbit datorită vărsăturilor sau diareei trebuie înlocuit cu un alt comprimat.

### **Informații suplimentare privind grupuri speciale de pacienți**

#### **Copii și adolescente:**

Visanne nu este indicat la copii și adolescente înainte de apariția menarhăi.

Siguranța și eficacitatea Visanne au fost investigate într-un studiu clinic, necontrolat desfășurat pe o perioadă de peste 12 luni, la 111 adolescente (12-≤18) cu endometrioză suspectată clinică sau confirmată (vezi pct. 4.4 și 5.1)

#### **Paciente vârstnice:**

Nu există nicio indicație relevantă privind utilizarea Visanne la paciente vârstnice.

#### **Paciente cu insuficiență hepatică**

Visanne este contraindicat la paciente cu boală hepatică severă actuală sau în antecedente (vezi pct. 4.3).

#### **Paciente cu insuficiență renală**

Nu există date care să sugereze necesitatea ajustării dozajului la paciente cu insuficiență renală.

### **4.3 Contraindicații**

Visanne nu trebuie utilizat în cazul prezenței oricăreia dintre condițiile enumerate mai jos, care rezultă parțial din informațiile privind alte medicamente care conțin numai progesteron. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare în timpul utilizării Visanne, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

- boală venoasă tromboembolică în desfășurare
- boală arterială sau cardiovasculară, în antecedente sau în prezent (de exemplu infarct miocardic, accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică)
- diabet zaharat cu implicații vasculare
- boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atâta timp cât funcțiile hepatice nu au revenit la valori normale
- tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente
- tumori maligne sensibile la hormoni sexuali, diagnosticate sau suspectate
- sângerări vaginale nediate diagnosticate
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Atenționări**

Deoarece Visanne este un medicament care conține numai progestogen, se poate presupune că atenționările și precauțiile speciale pentru utilizarea medicamentelor care conțin numai progestogen sunt de asemenea valabile pentru utilizarea Visanne, deși nu toate atenționările și precauțiile se bazează pe constatările respective în studiile clinice cu Visanne.

Dacă vreuna din condițiile/factorii de risc menționați mai jos sunt prezenți sau se înrăutățesc, înaintea începerii sau continuării tratamentului cu Visanne trebuie efectuată o analiză a riscului individual în raport cu beneficiul.

- Hemoragii uterine grave

Hemoragiile uterine, de exemplu la femei cu adenomioză uterină sau cu leiomiome uterine multiple pot fi agravate prin utilizarea Visanne. Dacă hemoragia este abundentă și continuă în timp, poate duce la anemie (severă în unele cazuri). În cazul apariției anemiei trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Visanne.

- Modificări ale caracteristicilor sângerării

Majoritatea pacientelor cărora li se administrează Visanne prezintă modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale (vezi pct. 4.8).

- Tulburări circulatorii

Din studiile epidemiologice există puține dovezi privind o asociere între medicamentele care conțin numai progestogen și un risc crescut de infarct miocardic sau tromboembolism cerebral. Riscul evenimentelor cardiovasculare și cerebrale este legat mai degrabă de vârsta înaintată, hipertensiunea arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul accidentului vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin numai progestogen.

Chiar dacă nu sunt semnificative din punct de vedere statistic, unele studii indică faptul că poate exista un risc ușor crescut de tromboembolism venos (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară) asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin numai progestogen. Factorii de risc general recunoscuți pentru tromboembolismul venos (TEV) includ antecedentele personale sau familiale pozitive (TEV la frați/surori sau la o rudă, la o vârstă relativ tânără), vârsta, obezitatea, imobilizarea prelungită, intervenții chirurgicale majore sau traumatisme majore. În cazul imobilizării pe termen lung se recomandă să se întrerupă utilizarea Visanne (în cazul unei intervenții chirurgicale electivă cu cel puțin patru săptămâni înainte) și să se reia tratamentul după două săptămâni de la remobilizarea completă.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în perioada puerperală.

Tratamentul trebuie oprit imediat dacă există simptome de evenimente trombotice arteriale sau venoase sau dacă există suspiciunea unor astfel de evenimente.

- Tumori

O meta-analiză a 54 studii epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ ( $RR = 1,24$ ) de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive orale (CO) în mod curent, în special prin utilizarea medicamentelor cu estrogen - progestogen. Riscul crescut dispare treptat în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul crescut de cazuri de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în comparație cu riscul general de cancer de sân. Riscul de a avea un cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează medicamente care conțin numai progestogen este probabil de magnitudine similară celui asociat cu utilizarea COC. Cu toate acestea, în cazul medicamentelor care conțin numai progesteron, dovezile sunt bazate pe un număr mai mic de populații de utilizatoare și, prin urmare, sunt mai puțin concludente decât în cazul COC. Aceste studii nu furnizează dovezi privind cauzalitatea. Modelul observat de risc crescut se poate datora unui diagnostic precoce al cancerului mamar la femeile care utilizează CO, efectelor biologice ale CO sau unei asocieri a ambelor cauze. Cazurile de cancer mamar diagnosticate la femeile care au utilizat CO tind să fie mai puțin avansate din punct de vedere clinic în comparație cu cazurile de cancer diagnosticate la femeile care nu au utilizat niciodată CO.

În cazuri rare, s-au raportat tumori hepatice benigne și, mult mai rar, tumori hepatice maligne la femei care utilizează substanțe hormonale de tipul celor conținute în Visanne. În cazuri izolate, aceste tumori au provocat hemoragii intra-abdominale cu risc vital. La femeile cărora li se administrează Visanne, o tumoră

hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial, atunci când apar dureri severe la nivelul etajului abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

- Osteoporoză

Modificări în densitatea minerală osoasă (DMO)

Utilizarea Visanne la adolescente (12-≤18) pentru o durată de tratament de 12 luni a fost asociată cu o scădere a densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare (L2-L4). Modificarea relativă medie a DMO la momentul inițial până la terminarea tratamentului a fost de -1,2% cu un interval cuprins între -6% și 5% (IC 95%: -1,70% și -0,78%, n=103). Măsurarea periodică la 6 luni după terminarea tratamentului în subgrupul cu valori scăzute ale DMO a arătat o tendință de revenire. (Modificarea relativă medie a DMO din momentul inițial: -2,3% la terminarea tratamentului și -0,6% la 6 luni după terminarea tratamentului cu un interval cuprins între -9% și 6% (IC 95%: -1,2% și 0,06% (n=60)).

Pierderea osoasă este o preocupare particulară în timpul adolescenței sau la maturitatea timpurie, care reprezintă o perioadă critică de acumulare osoasă. Nu este cunoscut dacă scăderea DMO la această categorie de pacienți va reduce densitatea osoasă de vârf și dacă va crește riscul ulterior de fracturi. (vezi pct. 4.2 și 5.1).

La paciențele cu risc crescut de osteoporoză trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu înaintea administrării Visanne, deoarece valorile estrogenilor endogeni sunt scăzute moderat în timpul tratamentului cu Visanne (vezi pct. 5.1).

Este importantă administrarea adecvată de calciu și vitamină D, fie din dietă, fie din suplimente alimentare, pentru sănătatea osoasă la femeile de toate vârstele.

- Alte condiții

Paciențele cu depresie în antecedente trebuie monitorizate atent și administrarea medicamentului trebuie întreruptă dacă depresia se repetă până la forme grave.

În general, dienogest nu pare să afecteze tensiunea arterială la femeile normotensive. Cu toate acestea, dacă în timpul utilizării Visanne apare hipertensiune arterială semnificativă, confirmată din punct de vedere clinic, se recomandă întreruperea tratamentului cu Visanne și tratamentul hipertensiunii arteriale.

Reparația icterului colestatic și/sau a pruritului, apărute inițial în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea tratamentului cu Visanne.

Dienogest poate avea un efect ușor asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză. Femeile cu diabet zaharat, în special cele cu antecedente de diabet zaharat gestațional, trebuie observate atent în timpul administrării Visanne.

Ocazional, poate să apară cloasma, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu tendință la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau raze ultraviolete în timpul administrării Visanne. Există o probabilitate mai mare de sarcini ectopice la femeile care utilizează în scop contraceptiv medicamente care conțin numai progestogen, în comparație cu femeile care utilizează contraceptive orale combinate. Prin urmare, la femeile cu antecedente de sarcină extrauterină sau cu afecțiuni ale trompelor uterine, utilizarea Visanne trebuie decisă numai după o evaluare atentă a beneficiilor în comparație cu riscurile.

În timpul utilizării Visanne pot apărea foliculi ovarieni persistenți (frecvent denumiți chisturi ovariene funcționale). Majoritatea acestor foliculi sunt asimptomatici, chiar dacă în unele cazuri se pot asocia cu dureri pelvine.

- Lactoză

Fiecare comprimat de Visanne conține lactoză monohidrat 62,8 mg. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză - galactoză, care urmează un regim alimentar fără lactoză, trebuie să ia în considerare cantitatea de lactoză conținută în Visanne.

#### 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Trebuie consultate informațiile privind prescrierea concomitentă a medicamentelor pentru a identifica eventualele interacțiuni.

- Efectul altor medicamente asupra Visanne

Progestogenii, incluzând dienogest, sunt metabolizați în principal de sistemul citocromului P450 3A4 (CY3A4), localizat atât la nivelul mucoasei intestinale, cât și în ficat. Prin urmare, inductorii sau inhibitorii CY3A4 pot afecta metabolismul progestogenilor.

Un clearance crescut al hormonilor sexuali datorită inducției enzimatice poate scădea efectul terapeutic al Visanne și poate provoca reacții adverse, de exemplu modificări ale profilului hemoragiei uterine.

Un clearance scăzut al hormonilor sexuali datorită inhibiției enzimatice poate crește expunerea la dienogest și poate determina reacții adverse.

- Substanțe care cresc clearance-ul hormonilor sexuali (eficacitate diminuată de inducția enzimatică), de exemplu:

fenitoină, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină și posibil oxcarbazepină, topiramate, felbamat, griseofulvină și preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Inducția enzimatică poate fi observată încă după primele zile de tratament. Inducția enzimatică maximă se observă, în general, în câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului, inducția enzimatică poate fi susținută pentru aproape 4 săptămâni.

Efectul inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4, a fost studiat la femei sănătoase în postmenopauză.

Administrarea concomitentă a rifampicinei și a comprimatelor conținând estradiol valerat/dienogest a condus la o scădere semnificativă a concentrațiilor la starea de echilibru și a expunerii sistemice la dienogest și estradiol. Expunerea sistemică la dienogest și estradiol la starea de echilibru, măsurată prin ASC (0 – 24 ore) a fost scăzută cu 83%, respectiv cu 44%.

- Substanțe cu efect variabil asupra clearance-ului hormonilor sexuali:

Atunci când se administrează concomitent cu hormoni sexuali, multe combinații ale inhibitorilor proteazei HIV sau inhibitorilor non-nucleozidici ai revers transcriptazei, incluzând combinațiile cu inhibitori ai HCV pot crește sau scădea concentrațiile plasmatiche ale progestatinelor. Efectul net al acestor schimbări poate fi relevant din punct de vedere clinic în unele cazuri.

- Substanțe care scad clearance-ul hormonilor sexuali (inductoare enzimatice)

Dienogest este un substrat pentru citocromul P450 (CYP) 3A4.

Relevanța clinică a eventualelor interacțiuni cu inhibitorii enzimatice rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatiche ale dienogest.

Administrarea concomitentă de ketoconazol, un puternic inhibitor enzimatic al CYP3A4, a dus la o creștere de 2,9 ori a AUC (0.24h) la starea de echilibru a dienogest. Administrarea concomitentă cu eritromicina, un inhibitor moderat a crescut AUC (0.24h) a dienogest la starea de echilibru de 1,6 ori.

- Efectele Visanne asupra altor medicamente

Pe baza studiilor de inhibiție *in vitro*, este improbabilă o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între dienogest și metabolizarea altor medicamente, mediată de enzima citocromului P450.

- Interacțiuni cu alimentele.

O masă standard cu cantități crescute de lipide nu afectează biodisponibilitatea Visanne.

- Analize de laborator

Utilizarea progestogenilor poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, glandei tiroide, glandei suprarenale și rinichiului, concentrațiile plasmaticice ale proteinelor (proteine transportoare de exemplu globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice), parametrii metabolismului carbohidraților și parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările se mențin în limitele valorilor normale.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea dienogestului la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Visanne nu trebuie administrat la gravide, deoarece tratamentul endometriozei în timpul sarcinii nu este necesar.

##### Alăptarea

Nu se recomandă tratamentul cu Visanne în timpul alăptării.

Nu se cunoaște dacă dienogest se excretă în laptele uman. Datele la animale au arătat excreția dienogestului în lapte la șobolan.

Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie abținerea de la tratamentul cu Visanne, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitate

Pe baza datelor disponibile, ovulația este inhibată la majoritatea pacientelor în timpul tratamentului cu Visanne. Cu toate acestea, Visanne nu este un contraceptiv.

Dacă este necesară contracepția, trebuie utilizată o metodă contraceptivă ne hormonală (vezi pct. 4.2).

Pe baza datelor disponibile, ciclul menstrual revine la normal într-un interval de 2 luni de la întreruperea tratamentului cu Visanne.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au observat efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la femeile care utilizează medicamente care conțin dienogest.

#### **4.8. Reacții adverse**

Prezentarea reacțiilor adverse are la bază MedDRA.

Este utilizat cel mai potrivit termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție, simptomele și condițiile legate de aceasta.

Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după începutul tratamentului cu Visanne și dispar pe măsura continuării tratamentului. Pot exista modificări ale caracteristicilor sângerărilor, cum sunt hemoragii intermenstruale, sângerări neregulate sau amenoree. Următoarele reacții adverse au fost raportate la femeile cărora li s-a administrat Visanne.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul tratamentului cu Visanne sunt cefalee (9,0%), disconfort mamar (5,4%), stare depresivă (5,1%) și acnee (5,1%).

În plus, majoritatea pacientelor cărora li s-a administrat Visanne au prezentat modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale. Caracteristicile sângerărilor menstruale au fost evaluate sistematic, utilizând jurnalele pacientelor și au fost analizate utilizând metoda OMS privind perioada de referință de 90 zile. În timpul primelor 90 zile de tratament cu Visanne s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=290; 100%): amenoree (1,7%), sângerări puțin frecvente (27,2%), sângerări rare (13,4%), sângerări neregulate (35,2%), sângerări prelungite (38,3%), sângerări normale, adică niciuna dintre categoriile anterioare (19,7%). În timpul celei de-a patra perioade de referință, s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=149; 100%): amenoree (28,2%), sângerări rare (24,2%), sângerări frecvente (2,7%), sângerări neregulate (21,5%), sângerări prelungite (4,0%), sângerări normale, adică niciuna dintre categoriile anterioare (22,8%). Modificările caracteristicilor sângerărilor menstruale au fost numai ocazional raportate ca evenimente adverse de către paciente (vezi tabelul privind evenimentele adverse).

Frecvențele reacțiilor adverse la medicament (RAM) conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (MedDRA ASO), raportate în cazul administrării Visanne sunt rezumate în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ). Frecvențele se bazează pe date globale provenite din patru studii clinice, incluzând 332 paciente (100%):

**Tabelul 1, Tabelul reacțiilor adverse, studii clinice de fază III, N= 332**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe(MedDRA)</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		anemie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	creștere ponderală	scădere ponderală apetit alimentar crescut
<b>Tulburări psihice</b>	stare depresivă tulburări de somn nervozitate pierderea libido-ului dispoziție alterată	anxietate depresie modificări ale dispoziției
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	cefalee migrenă	dezechilibrul sistemului nervos autonom tulburări ale atenției
<b>Tulburări oculare</b>		xeroftalmie
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>		tulburări nespecifice ale sistemului circulator palpitații
<b>Tulburări vasculare</b>		hipotensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		dispnee
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	greață durere abdominală flatulență distensie abdominală vărsături	diaree constipație disconfort abdominal inflamații gastrointestinale gingivită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	acnee alopecie	piele uscată hiperhidroză prurit hirsutism onicoclazie mătreață dermatită creșterea anormală a părului tulburări de pigmentare cu reacții de fotosensibilitate
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	durere lombară	durere osoasă spasme musculare durere la nivelul extremităților senzație de greutate la nivelul extremităților
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		infecție de tract urinar
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	disconfort mamar chist ovarian bufeuri sângerări uterine sau vaginale, incluzând hemoragii intermenstruale	candidoză vaginală, senzație de uscăciune vulvovaginală secreții genitale durere pelvină vulvovaginită atrofică formațiune mamară boală fibrochistică mamară indurație mamară



Clasificarea pe aparate, sisteme și organe(MedDRA)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	stare de astenie iritabilitate	edem

### Scăderea densității osoase

În cadrul unui studiu clinic, necontrolat care a inclus 111 adolescente (12 - <18 years) care au primit tratament Visanne, la 103 dintre acestea s-a măsurat DMO. Aproximativ 72% dintre aceste participante la studiu au experimentat o scădere a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (L2-L4) după 12 luni de utilizare (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Studiile de toxicitate acută efectuate cu dienogest nu au indicat un risc de reacții adverse acute în cazul aportului inadecvat de doze terapeutice zilnice repetate. Nu există antidot specific. Un aport zilnic de 20 - 30 mg dienogest (de 10 până la 15 ori mai mare decât doza zilnică de Visanne) pe o perioadă de 24 săptămâni de utilizare a fost foarte bine tolerat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progestogeni, codul ATC: G03D B08

Dienogest este un derivat de nortestosteron fără acțiune androgenică, ci mai degrabă cu activitate antiandrogenică de aproximativ o treime din cea a acetatului de ciproteronă. Dienogest se leagă de receptorul progesteronic de la nivelul uterului, având numai 10% din afinitatea relativă a progesteronului. În ciuda afinității sale mici pentru receptorul progesteronic, dienogest are un efect progestogen puternic *in vivo*. Dienogest nu are acțiune androgenică, mineralocorticoidă sau glucocorticoidă semnificativă *in vivo*.

În endometrioză, dienogest acționează scăzând producția endogenă de estradiol și, prin urmare, suprimă efectele trofice ale estradiolului, atât asupra endometrului eutopic, cât și ectopic. Când se administrează în mod continuu, dienogest creează un mediu endocrin hipoestrogenic și hipergestagenic, provocând modificarea inițială deciduală a țesutului endometrial, urmată de atrofia leziunilor endometrice.

#### Date cu privire la eficacitate:

Superioritatea Visanne în comparație cu placebo a fost demonstrată într-un studiu cu durata de 3 luni, care a inclus 198 paciente cu endometrioză. Durerea pelvină asociată cu endometrioza a fost măsurată pe o scală analogă vizuală (0 – 100 mm). După 3 luni de tratament cu Visanne s-au demonstrat o diferență

semnificativă statistic în comparație cu placebo ( $\Delta = 12,3$  mm; ÎI 95%: 6,4 – 18,1;  $p < 0,0001$ ) și o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a durerii, în comparație cu valoarea inițială (scădere medie =  $27,4$  mm  $\pm$  22,9).

După 3 luni de tratament, scăderea cu 50% sau mai mult a durerii pelvine asociată cu endometrioza, fără o creștere relevantă a medicației analgezice administrată concomitent, a fost obținută la 37,3% din pacientele sub tratament cu Visanne (placebo: 19,8%); scăderea cu 75% sau mai mult a durerii pelvine asociată cu endometrioza, fără o creștere relevantă a medicației analgezice administrată concomitent, a fost obținută la 18,6% din pacientele sub tratament cu Visanne (placebo: 7,3%).

Un studiu deschis, de extensie la studiul controlat cu placebo a sugerat o ameliorare continuă a durerii pelvine asociată cu endometrioza pentru o durată de tratament de până la 15 luni.

Rezultatele controlate cu placebo au fost confirmate de rezultatele obținute într-un studiu de 6 luni, controlat activ, în comparație cu un agonist GnRh, care a inclus 252 paciente cu endometrioza.

Trei studii incluzând un număr total de 252 paciente cărora li s-a administrat o doză zilnică de 2 mg dienogest au demonstrat o scădere substanțială a leziunilor specifice endometriozei, după 6 luni de tratament.

Într-un studiu mic ( $n=8$  pe grupă de doză), s-a demonstrat că o doză zilnică de 1 mg dienogest induce o stare anovulatorie după 1 lună de tratament. Nu s-a testat eficacitatea contraceptivă a Visanne în studii mai mari.

#### *Date cu privire la siguranță:*

Concentrațiile endogene de estrogeni sunt suprimate moderat în timpul tratamentului cu Visanne.

În prezent, nu sunt disponibile date cu privire la DMO (densitatea minerală osoasă) și riscul fracturilor la persoanele cărora li se administrează Visanne. DMO a fost evaluată la 21 paciente înainte și după 6 luni de tratament cu Visanne și nu s-a remarcat o reducere a valorii medii a DMO. La 29 paciente cărora li s-a administrat de leuprolină acetat (AL) s-a observat o reducere medie de  $4,04\% \pm 4,84\%$  după aceeași perioadă ( $\Delta$  între grupuri = 4,29%; ÎI 95%: 1,93 – 6,66;  $p < 0,0003$ ).

Nu s-au observat modificări semnificative ale valorilor medii ale parametrilor standard de laborator (incluzând parametrii hematologici, chimici, enzime hepatice, lipide și HbA1C) în timpul tratamentului cu Visanne cu durată de până la 15 luni ( $n=168$ ).

#### *Siguranța la adolescente*

Siguranța Visanne referitor la DMO a fost investigată într-un studiu clinic, necontrolat desfășurat pe o perioadă de peste 12 luni, la 111 adolescente (12- < 18) cu endometrioza suspectată clinic sau confirmată. Schimbarea medie relativă a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (L2-L4), din momentul inițial, la 103 paciente la care s-a efectuat măsurarea DMO a fost de -1,2%. În cadrul unei subgrupe a pacientelor cu DMO scăzut, s-a efectuat o măsurătoare ulterioară a DMO la 6 luni după terminarea tratamentului, arătând o creștere a DMO de -0,6%.

#### *Siguranța pe termen lung*

Un studiu activ observațional de supraveghere efectuat post aprobare a fost realizat pentru a investiga incidența primei apariții sau agravării depresiei și apariția anemiei relevante din punct de vedere clinic. Un număr de 27.840 de femei cu terapie hormonală recent prescrisă pentru endometrioza au fost înscrise în studiu și au urmat acest studiu până la 7 ani.

Un număr de 3.023 de femei au început cu o prescripție pentru dienogest de 2 mg și 3.371 de paciente au început cu alte medicamente aprobate pentru endometrioza. Raportul general ajustat al riscurilor pentru apariții noi ale anemiei, care compară pacienții care au primit dienogest cu pacienții care au primit cealaltă medicație aprobată pentru endometrioza, a fost de 1,1 (ÎI 95%: 0,4 - 2,6). Raportul de risc ajustat pentru riscul de depresie comparând dienogest și alte medicamente aprobate pentru endometrioza a fost de 1,8 (ÎI

95%: 0,3-9,4). Nu a putut fi exclus un risc ușor crescut de depresie la utilizatorii dienogest comparativ cu utilizatorii altor medicamente aprobate pentru endometrioză.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

- Absorbție

Dienogest administrat pe cale orală se absoarbe rapid și aproape complet. Concentrațiile serice maxime de aproximativ 47 ng/ml sunt atinse după aproximativ 1,5 ore de la administrarea unei singure doze. Biodisponibilitatea este de aproximativ 91%. Farmacocinetica dienogestului este proporțională cu doza în intervalul de dozaj de 1 - 8 mg.

- Distributie

Dienogest este legat de albumina serică și nu se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) sau de globulina de legare a corticosteroizilor (CBG). 10% din concentrația serică totală a medicamentului este prezentă sub formă de steroid liber, 90% este legată nespecific de albumină. Volumul aparent de distribuție ( $V_d/F$ ) al dienogestului este de 40 l.

- Biotransformare

Dienogest este metabolizat complet pe căile cunoscute ale metabolismului steroicid, cu formarea unor metaboliți în mare parte inactivi din punct de vedere endocrinologic. Pe baza studiilor efectuate in vitro și in vivo, CYP3A4 este enzima implicată în principal în metabolizarea dienogestului. Metaboliții sunt eliminați foarte rapid și în consecință dienogest nemodificat în plasmă reprezintă fracțiunea dominantă. Rata clearance-ului metabolic din ser  $Cl/F$  este de 64 ml/min.

- Eliminare

Concentrațiile serice ale dienogestului scad bifazic. Faza terminală se caracterizează printr-un timp de înjumătățire de aproximativ 9 - 10 ore. Dienogest se excretă sub formă de metaboliți, care sunt excretați cu un raport urină:materii fecale de aproximativ 3:1 după administrarea orală de 0,1 mg/kg. Timpul de înjumătățire al metaboliților urinari este de 14 ore. În urma administrării orale, aproximativ 86% din doza administrată este eliminată într-un interval de 6 zile; cea mai mare parte a acestei cantități se elimină în primele 24 ore, în principal prin urină.

- Starea de echilibru

Farmacocinetica dienogest nu este influențată de concentrațiile SHBG. În urma administrării zilnice, concentrațiile serice de medicament cresc de aproximativ 1,24 ori, atingând starea de echilibru după 4 zile de tratament. Farmacocinetica dienogestului după administrarea repetată a Visanne poate fi prevăzută pe baza farmacocineticii dozei unice.

- Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Visanne nu a fost studiat în mod specific la subiecți cu insuficiență renală.  
Visanne nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra

funcției de reproducere. Cu toate acestea, trebuie să se țină cont de faptul că steroizii sexuali pot contribui la dezvoltarea anumitor tumori și țesuturi dependente de hormoni.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Crospovidonă  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Celuloză microcristalină  
Amidon de cartof  
Povidonă K 25  
Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt conținute în blistere care constau în pelicule transparente de culoare verde, fabricate din clorură de polivinil acoperită cu clorură de polivinilidenă (PVC-PVdC) și folii metalice fabricate din aluminiu (parte opacă sigilabilă la cald).

Mărimea ambalajului:  
28, 84 și 168 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7329/2015/01

7329/2015/02  
7329/2015/03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2010  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2020