Sp. zn. sukls253691/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Visanne 2 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje dienogestum 2 mg

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 62,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo „B“, o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba endometriózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání:

Perorální podání.

Dávkování:

Dávkování přípravku Visanne je jedna tableta denně bez přestávek, užívaná nejlépe ve stejnou denní dobu, v případě potřeby se zapíjí vodou. Tabletu lze užít s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se musí užívat nepřetržitě bez ohledu na vaginální krvácení. Po využití jednoho balení se bez přerušení začíná s dalším balením.

Léčbu je možné zahájit v kterýkoli den menstruačního cyklu.

Před zahájením užívání přípravku Visanne je nutno ukončit užívání hormonální antikoncepce. Pokud je antikoncepce požadována, musí být použity nehormonální metody (například bariérová metoda).

Postup při vynechání tablet:

V případě vynechání tablet, zvracení a/nebo průjmu (nastane-li v době během 3-4 hodin po užití tablety) se účinnost přípravku Visanne může snížit. V případě vynechání jedné nebo více tablet má žena užít pouze jednu tabletu co nejdříve od okamžiku, kdy chybu zjistí, a dále má pokračovat v užívání další den v obvyklou dobu. Tableta, která se z důvodu zvracení nebo průjmu nevstřebala, se má nahradit jednou tabletou.

Další informace platné pro zvláštní populace

Pediatrická populace:

Přípravek Visanne není indikován u dívek před první menstruací.

Účinnost a bezpečnost přípravku Visanne byla hodnocena v nekontrolované klinické studii po dobu 12ti měsíců u 111 dospívajících dívek (12 až <18 let) s klinickým podezřením na endometriózu nebo s již potvrzenou endometriózou (viz bod 4.4 a 5.1).

Geriatrická populace:

Pro podávání přípravku Visanne u geriatrické populace není žádná relevantní indikace.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Přípravek Visanne je kontraindikován u pacientek se stávajícím nebo v minulosti prodělaným závažným onemocněním jater (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Neexistují údaje naznačující potřebu úpravy dávkování u pacientek s poruchou funkce ledvin.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Visanne se nesmí užívat, pokud se vyskytuje některý z níže uvedených stavů, které jsou částečně odvozeny z informací získaných s jinými přípravky obsahujícími pouze progesteron. Pokud se některý stav objeví během užívání přípravku Visanne, léčba musí být okamžitě přerušena.

- aktivní venózní tromboembolické onemocnění
- arteriální a kardiovaskulární onemocnění, prodělané nebo stávající (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemické srdeční onemocnění)
- diabetes mellitus s postižením cév
- výskyt nebo anamnéza závažného onemocnění jater, dokud se hodnoty funkce jater nevrátí do normálu
- výskyt nebo anamnéza nádorů jater (benigních nebo maligních)
- prokázané nebo suspektní malignity závislé na pohlavních hormonech
- nediagnostikované vaginální krvácení
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Jelikož Visanne je přípravek obsahující pouze progesteron, lze předpokládat, že zvláštní upozornění a opatření pro použití progesteronových přípravků jsou rovněž platná pro užívání přípravku Visanne, ačkoli ne

všechna upozornění a opatření jsou podložena odpovídajícími nálezy z klinických studií s přípravkem Visanne.

Jestliže se vyskytne nebo zhorší některý z níže jmenovaných stavů/rizikových faktorů, musí se před zahájením nebo pokračováním v léčbě s přípravkem Visanne provést individuální analýza rizik a přínosů.

- *Závažné děložní krvácení*

Děložní krvácení, například u žen majících děložní adenomyózu nebo děložní myomy, může být při užívání přípravku Visanne zesíleno. Jestliže je krvácení závažné a přetrvává po delší dobu, může vést ke vzniku anémie (v některých případech závažné). V případě vzniku anémie je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Visanne.

- *Změny v krvácení*

Většina pacientek léčených přípravkem Visanne zaznamená změny ve svém menstruačním krvácení (viz bod 4.8).

- *Nemoci oběhové soustavy*

Epidemiologické studie naznačily, že může existovat souvislost mezi užíváním progestagenových přípravků a zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo mozkových tromboembolických příhod. Riziko kardiovaskulárních a mozkových příhod však spíše souvisí se zvyšujícím se věkem, hypertenzí a kouřením. U žen s hypertenzí se může riziko mozkové mrtvice mírně zvýšit užíváním přípravků obsahujících pouze progestagen.

Ačkoli nejde o statisticky významné údaje, naznačují některé studie, že existuje souvislost mezi mírně zvýšeným rizikem venózního tromboembolismu (hluboká žilní trombóza, plicní embolie) a užíváním přípravků obsahujících pouze progestagen. Obecně známé rizikové faktory venózního tromboembolismu (VTE) zahrnují pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézu (VTE u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku), věk, obezitu, dlouhodobou imobilizaci, velký chirurgický výkon nebo vážný úraz. V případě dlouhodobé imobilizace se doporučuje přerušit léčbu přípravkem Visanne (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci.

Se zvýšeným rizikem tromboembolismu je také třeba počítat v puerperálním období.

Léčbu je třeba okamžitě ukončit, vyskytnou-li se příznaky nebo podezření na arteriální nebo venózní trombotickou příhodu.

- *Tumory*

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají perorální kontraceptiva (OC), zejména pak u těch, které užívají estrogen-progestogenové přípravky. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC). Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve srovnání s celkovým rizikem výskytu rakoviny prsu. Riziko vzniku rakoviny prsu diagnostikované u uživatelek pouze progestagenových přípravků je pravděpodobně podobné riziku spojovanému s užíváním COC. U čistě progestagenových přípravků je však důkaz založen na mnohem menší populaci uživatelek a je tedy méně přesvědčivý než u COC. Tyto studie nepřinášejí důkaz o příčinném vztahu. Zjištěný trend zvýšení rizika může být způsoben časnější diagnostikou nádoru u uživatelek OC, biologickými účinky OC či kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u uživatelek OC bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které OC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelek hormonálních látek, například takové, která je obsažena v přípravku Visanne, diagnostikovány benigní a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající přípravek Visanne, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

- *Osteoporóza*

Změny kostní minerální denzity (BMD)

Použití přípravku Visanne u dospívajících (12 až <18 let) po dobu 12 měsíců bylo spojeno s poklesem kostní minerální denzity (BMD) v bederní páteři (L2 - L4). Průměrná relativní změna BMD ze základní hodnoty na hodnoty na konci léčby byla -1,2% s rozmezím mezi -6% a 5% (IC 95%: -1,70% a -0,78%, n=103). Opakované měření po 6 měsících od ukončení léčby ve skupině se sníženou BMD ukázalo tendenci k uzdravení. Průměrná relativní změna ze základní hodnoty: -2,3% na konci léčby a -0,6% v 6ti měsících po ukončení léčby s rozmezím mezi -9% a 6% (IC 95%: -1,20% a 0,06, n=60).

Ztráta BMD se týká obzvláště období adolescence a časné dospělosti, kritického období nárůstu kostí. Není známo, zda BMD pokles v této populaci bude redukovat nejvyšší kostní hmotu a zvyšovat riziko fraktur v pozdějším životě (viz bod 4.2 a 5.1).

U pacientek, u kterých je zvýšené riziko osteoporózy, se musí před zahájením léčby přípravkem Visanne provést pečlivé zhodnocení přínosu a rizika, jelikož hodnoty endogenního estrogenu jsou během léčby přípravkem Visanne středně snížené (viz bod 5.1).

Přiměřený příjem kalcia a vitamínu D ze stravy nebo jako doplněk stravy je důležitý pro zdravé kosti žen každého věku.

- *Jiná onemocnění*

Pacientky, které mají v anamnéze depresi, musí být pečlivě sledovány a v případě, že se deprese objeví v závažném stupni, musí být léčba přerušena.

Dienogest obvykle neovlivňuje krevní tlak u normotenzních žen. Jestliže se však během léčby přípravkem Visanne vyvine trvalá, klinicky významná hypertenze, doporučuje se užívání Visanne přerušit a léčit hypertenzi.

Opětovný výskyt žloutenky a/nebo svědění souvisejících s cholestázou, které se objevily v dřívějším těhotenství nebo při dřívějším užívání pohlavních steroidů, vyžaduje přerušení léčby přípravkem Visanne.

Dienogest může mít mírný vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci. Diabetičky, zejména ženy s těhotenským diabetes mellitus v anamnéze, musí být po dobu užívání přípravku Visanne pečlivě sledovány.

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu by se měly během užívání přípravku Visanne vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Těhotenství, která se vyskytnou u uživatelek přípravků obsahujících pouze progestagen užívaných jako kontracepce, jsou častěji mimoděložní v porovnání s těhotenstvími u uživatelek kombinovaných perorálních kontraceptiv. U žen s extrauterinním těhotenstvím nebo s poruchou funkce vejcovodu v anamnéze je třeba rozhodnutí o užívání Visanne učinit až po pečlivém zvážení přínosu oproti možnému riziku.

Během užívání přípravku Visanne se mohou vyskytnout persistentní ovariální folikuly (často nazývané jako funkční ovariální cysty). Většina těchto folikulů je asymptomatická, některé však mohou být doprovázeny bolestí v pánevní oblasti.

- Laktóza

Jedna tableta přípravku Visanne obsahuje 62,8 mg monohydrátu laktózy. U pacientek se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, které dodržují dietu bez laktózy, je třeba vzít množství obsažené v přípravku Visanne v úvahu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: při současně podávané medikaci by měly být zjištěny možné interakce v souhrnu odborných informací pro jednotlivé přípravky.

- *Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Visanne*

Progestogeny, včetně dienogestu, jsou metabolizovány převážně systémem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) nacházejícího se ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Proto mohou induktory nebo inhibitory CYP3A4 ovlivnit metabolizmus progestagenových léků.

Zvýšená clearance pohlavních hormonů způsobená indukcí enzymu může snižovat léčivý účinek přípravku Visanne a může mít za následek nepříznivé účinky, např. změny v děložním krvácení.

Snížená clearance pohlavních hormonů způsobená inhibicí enzymu může zvyšovat expozici dienogestu, což může vést k nežádoucím účinkům.

- Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snížená účinnost enzymovou indukcí), např.:

fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin a pravděpodobně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum)*.

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby takovým lékem může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Vliv rifampicinu, induktoru CYP 3A4, byl studován u zdravých postmenopauzálních žen. Současné podávání rifampicinu a estradiol valerátu/dienogestu v tabletách vedlo k výraznému poklesu koncentrace v ustáleném stavu a systémové expozici dienogestu a estradiolu. Systémová expozice dienogestu a estradiolu v rovnovážném stavu měřena hodnotami AUC (0-24 hod) byla snížena na 83 %, resp. 44 %.

- Látky s různými účinky na clearance pohlavních hormonů:

Při současném podávání společně s pohlavními hormony, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, může zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

- Látky snižující clearance pohlavních hormonů (enzymové inhibitory)

  Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4.Klinická relevance potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámá.

  Současné podávání silných CYP3A4 inhibitorů může zvýšit plazmatickou koncentraci dienogestu.

  Současné podávání se silným CYP3A4 inhibitorem ketokonazolem mělo za následek 2,9krát zvýšenou AUC (0-24h) pro dienogest v rovnovážném stavu. Současné podávání se středně silným CYP3A4 inhibitorem erythromycinem zvýšilo AUC (0-24h) pro dienogest v rovnovážném stavu 1,6krát.

- *Vliv přípravku Visanne na jiné léčivé přípravky*

  Na základě výsledků studií inhibice *in vitro* lze konstatovat, že klinicky významná interakce dienogestu s enzymy cytochromu P450 zprostředkovávajícími metabolizmus jiných léčivých přípravků je nepravděpodobná.

- *Interakce s jídlem*

  Jídlo se standardním obsahem tuků neovlivňuje biologickou dostupnost přípravku Visanne.

- *Laboratorní testy*

  Užívání progestagenů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (nosičů), např. transkortinu (corticosteroid binding globulin, CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání dienogestu těhotným ženám jsou omezené.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek Visanne nesmí být podáván těhotným ženám, jelikož během těhotenství není nutnost léčit endometriózu.

Kojení

Léčba přípravkem Visanne se během kojení nedoporučuje.

Není známo, zda se dienogest vylučuje do mateřského mléka. Údaje u zvířat prokázaly, že se dienogest vylučuje do mléka u potkanů.

Na základě analýzy přínosu kojení pro dítě a přínosu terapie pro ženu, je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo upustit od léčby přípravkem Visanne.

Fertilita

Z dostupných údajů je zřejmé, že ovulace je během léčby přípravkem Visanne u většiny pacientek potlačena. Přípravek Visanne však není kontraceptivum.

Jestliže je antikoncepce vyžadována, musí se zvolit některá z nehormonálních metod (viz bod 4.2).

Jak ukazují dostupné údaje, menstruační cyklus se navrátí k normálu během 2 měsíců po ukončení léčby přípravkem Visanne.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u žen užívajících přípravky obsahující dienogest.

4.8 Nežádoucí účinky

Výčet nežádoucích účinků je založen na klasifikaci orgánových systémů (MedDRA).
Pro popis určité reakce a jejích synonym a příbuzných stavů je vybrán nejvhodnější termín MedDRA.

Výskyt nežádoucích účinků je častější během prvních měsíců po zahájení léčby přípravkem Visanne a klesá s pokračující léčbou. Může dojít ke změnám děložního krvácení, jako je například špinění, nepravidelné krvácení nebo amenorhea. U uživatelek přípravku Visanne byly hlášeny následující nežádoucí účinky.
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě přípravkem Visanne jsou bolest hlavy (9,0 %), poruchy prsu (5,4 %), depresivní nálada (5,1 %) a akné (5,1 %).

Většina pacientek léčených přípravkem Visanne dále zaznamenala změny v menstruačním krvácení. Změny menstruačního krvácení byly systematicky vyhodnocovány na základě deníků pacientek a byly analyzovány pomocí metody WHO referenční periody 90 dnů. Během prvních 90 dnů léčby přípravkem Visanne byly pozorovány následující změny v krvácení (n=290; 100 %): amenorhea (1,7 %), málo časté krvácení (27,2 %), časté krvácení (13,4 %), nepravidelné krvácení (35,2 %), prodloužené krvácení (38,3 %), normální krvácení, tj. žádná z předcházejících kategorií (19,7 %). Během čtvrté referenční periody byly pozorovány následující změny v krvácení (n=149; 100 %): amenorhea (28,2 %), málo časté krvácení (24,2 %), časté krvácení (2,7 %), nepravidelné krvácení (21,5 %), prodloužené krvácení (4,0 %), normální krvácení, tj. žádná z předcházejících kategorií (22,8 %). Změny v menstruačním krvácení byly pacientkami pouze příležitostně hlášeny jako nežádoucí účinky (viz tabulka nežádoucí účinky).

Následující tabulka uvádí souhrnně nežádoucí účinky zaznamenané během užívání přípravku Visanne podle tříd orgánových systémů dle MedDRA (MedDRA SOC). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence. Frekvence jsou definovány jako časté (≥1/100 až <1/10) a méně časté (≥1/1000 až <1/100). Tyto frekvence vycházejí ze sdružených údajů ze čtyř klinických studií zahrnujících 332 pacientek (100 %).

Tabulka 1: Soupis nežádoucích reakcí, klinické studie fáze III, N=332

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	**Časté**	**Méně časté**
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie
Poruchy metabolismu a výživy	zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada poruchy spánku nervozita ztráta libida změna nálady	úzkost deprese výkyvy nálad
Poruchy nervového systému	bolest hlavy migréna	nerovnováha autonomního nervového systému poruchy pozornosti
Poruchy oka		suché oči
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus (ušní šelest)
Srdeční poruchy		nespecifické poruchy oběhového systému palpitace
Cévní poruchy		hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	nauzea bolest břicha flatulence distenze břicha zvracení	průjem zácpa diskomfort v oblasti břicha gastrointestinální zánět gingivitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	akné alopecie	suchá pokožka hyperhidróza pruritus hirsutismus zlomení nehtu lupy dermatitida abnormální růst vlasů fotosenzitivní reakce pigmentační poruchy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest v zádech	bolest kostí svalový spasmus bolest končetin tíha v končetinách

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		infekce močových cest
Poruchy reprodukčního systému a prsu	diskomfort prsou ovariální cysty návaly horka uterinní / vaginální krvácení, včetně špinění	vaginální kandidiáza vulvovaginální suchost genitální výtok bolest v pánevní oblasti atrofická vulvovaginitida větší prsní hmota fibrocystické onemocnění prsu indurace prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenické stavy iritabilita	Edém

Pokles minerální denzity kostí (BMD)

V nekontrolované klinické studii se 111 dospívajícími dívkami (12 až <18 let), které byly léčeny přípravkem Visanne , bylo u 103 z nich provedeno měření minerální kostní denzity. Přibližně u 72% těchto účastnic studie se po 12ti měsíčním užívání objevil pokles BMD bederní páteře (L2 –L4) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Studie akutní toxicity prováděné s dienogestem nenaznačují žádné riziko akutních nepříznivých účinků v případě nechtěného příjmu vícenásobné denní terapeutické dávky. Neexistují specifická antidota. Denní příjem 20-30 mg dienogestu (10 až 15krát vyšší dávka než je obsažena v přípravku Visanne) po dobu 24 týdnů užívání byl velmi dobře snášen.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestogeny; ATC kód: G03DB08

Dienogest je derivát nortestosteronu, který nemá androgenní, ale spíše antiandrogenní aktivitu, která je asi třetinová ve srovnání s antiandrogenní aktivitou cyproteron acetátu. Dienogest se váže na progesteronové receptory v lidské děloze pouze s 10% afinitou progesteronu. Navzdory jeho nízké afinitě k progesteronovému receptoru, má dienogest silný progestagenní účinek *in vivo*. Dienogest nemá *in vivo* žádné signifikantní androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky.

Dienogest působí na endometriózu snížením endogenní produkce estradiolu, a tím potlačuje trofický účinek estradiolu jak v eutopickém, tak ektopickém endometriu. Pokud se užívá nepřetržitě, vede dienogest k hypoestrogennímu, hypergestagennímu endokrinnímu prostředí, které způsobuje počáteční decidualizaci endometriální tkáně, poté atrofii endometriotických lézí.

Údaje o účinnosti:

Přednost přípravku Visanne oproti placebu byla prokázána v 3 měsíční studii zahrnující 198 pacientek s endometriózou. Bolesti v oblasti pánve spojované s endometriózou byly hodnoceny pomocí vizuální analogové stupnice (0-100 mm). Po 3 měsících léčby přípravkem Visanne byl oproti placebu prokázán statisticky významný rozdíl (Δ = 12,3 mm; 95 % CI: 6,4-18,1; p<0,0001) a klinicky významné snížení bolesti v porovnání s počáteční hodnotou (průměrné snížení = 27,4 mm ± 22,9).

Po 3 měsících léčby bylo dosaženo snížení bolesti v oblasti pánve spojované s endometriózou o 50 % nebo více bez relevantního zvýšení současně podávané medikace proti bolesti u 37,3 % pacientek užívajících Visanne (placebo: 19,8 %); snížení bolesti v oblasti pánve spojované s endometriózou o 75 % nebo více bez relevantního zvýšení současně podávané medikace proti bolesti u 18,6 % pacientek užívajících Visanne (placebo: 7,3 %).

Otevřená prodloužená studie k této placebem kontrolované studii předpokládá pokračující zlepšení bolesti v oblasti pánve spojované s endometriózou po dobu léčby v trvání až 15 měsíců.

Výsledky kontrolované placebem byly podpořeny výsledky, které byly získány v 6ti měsíční aktivně kontrolované studii oproti GnRH agonistům, která zahrnovala 252 pacientek s endometriózou.

Tři studie zahrnující celkem 252 pacientek užívajících denní dávku 2 mg dienogestu prokázaly podstatné snížení endometriotických lézí po 6 měsících léčby.

V malé studii (n=8 na jednu skupinu s různou dávkou) bylo prokázáno, že denní dávka 1 mg dienogestu indukuje anovulační stav po 1 měsíci léčby. Pro přípravek Visanne nebyla ve větších studiích hodnocena antikoncepční účinnost.

Údaje o bezpečnosti:

Hladiny endogenního estrogenu jsou středně potlačeny během léčby přípravkem Visanne.

V současnosti nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o hodnotách BMD a nebezpečí fraktur u pacientek užívajících přípravek Visanne. Hodnota BMD byla hodnocena u 21 dospělých pacientek před a po 6 měsících léčby přípravkem Visanne a nebylo zjištěno snížení průměrné hodnoty BMD. U 29 pacientek léčených s LA byla zaznamenána průměrná redukce o 4,04 % ± 4,84 % za stejné období (Δ mezi skupinami = 4,29 %; 95 % CI: 1,93 - 6,66; p<0,0003).

Během léčby přípravkem Visanne po dobu 15 měsíců (n=168) nebyly pozorovány žádné signifikantní změny v průměrných hodnotách standardních laboratorních parametrů (včetně hematologie, krevní chemie, jaterních enzymů, lipidů a HbA1C).

Bezpečnost u dospívajících pacientek

Bezpečnost přípravku Visanne s ohledem na kostní minerální denzitu (BMD) byla hodnocena v nekontrolované klinické studii trvající 12 měsíců u 111 dospívajících pacientek s klinickým podezřením na endometriózu nebo s potvrzeným onemocněním. Průměrná relativní změna BMD bederní páteře (L2 – L4)

ze základní hodnoty u 103 pacientek s provedeným měřením BMD byla -1,2%. U pacientek se snížením BMD bylo provedeno následné měření po 6ti měsících od ukončení léčby a ukázalo nárůst BMD na -0,6%.

Dlouhodobá bezpečnost

Byla provedena dlouhodobá observační poregistrační studie bezpečnosti s aktivním sledováním s cílem zjistit četnost prvního výskytu nebo zhoršení klinicky relevantní deprese a výskytu anemie. Do studie bylo zařazeno celkem 27 840 žen s nově předepsanou hormonální léčbou endometriózy, které byly sledovány až 7 let.

Celkem 3 023 žen začalo s předepsaným dienogestem 2 mg a 3 371 pacientek začalo s jinými schválenými léky na endometriózu. Celkový upravený poměr rizika pro nové výskyty anémie při srovnání pacientek s dienogestem a pacientek na jiných schválených lécích na endometriózu byl 1,1 (95% CI: 0,4 – 2,6).
Upravený poměr rizika pro ohrožení depresí při srovnání dienogestu s dalšími schválenými léky na endometriózu byl 1,8 (95% CI: 0,3 – 9,4). Nemůže být vyloučeno mírně zvýšené riziko deprese u uživatelek dienogestu ve srovnání s jinými schválenými léky na endometriózu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- *Absorpce*

Po perorálním podání se dienogest rychle a téměř úplně vstřebává. Maximální sérové koncentrace 47 ng/ml je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je asi 91 %. Farmakokinetika dienogestu je dávkově proporcionální v rozsahu dávky 1-8 mg.

- *Distribuce*

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) nebo globulin vázající kortikoid (CBG). Relativně vysoký podíl 10 % dienogestu v oběhu je přítomen ve volné formě, přibližně 90 % je nespecificky vázáno na albumin.

Distribuční objem (V_d/F) dienogestu je 40 l.

- *Biotransformace*

Dienogest se kompletně metabolizuje známými cestami metabolizmu steroidů, s tvorbou většinou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Na základě *in vitro* a *in vivo* studií je CYP3A4 hlavní enzym zapojený do metabolizmu dienogestu. Metabolity se vylučují velmi rychle tak, že v plazmě je nezměněný dienogest dominující frakcí

Metabolická clearance ze séra Cl/F je 64 ml/min.

- *Eliminace*

Sérové hladiny dienogestu se snižují ve dvou fázích. Konečná dispoziční fáze je charakterizována poločasem přibližně 9-10 hodin. Dienogest se vylučuje ve formě metabolitů, které jsou vylučovány močí a stolici v poměru 3:1 po perorálním podání 0,1 mg/kg. Poločas exkrece metabolitů močí je asi 14 hodin. Po perorálním podání je 86 % dávky eliminováno během 6 dní, větší část z tohoto množství během 24 hodin, většinou močí.

- *Podmínky ustáleného stavu*

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG. Po denní dávce přípravku se sérové hladiny zvýší asi 1,24krát, ustáleného stavu se dosáhne po 4 dnech léčby. Farmakokinetiku dienogestu po opakovaném užívání přípravku Visanne lze vypočítat z farmakokinetiky jedné dávky.

- *Farmakokinetika u zvláštních populací*

U pacientek s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika přípravku Visanne hodnocena.
U pacientek s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika přípravku Visanne hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Mělo by však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Krospovidon
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulosa
Bramborový škrob
Povidon 25
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zelený průhledný PVC/PVDC/Al blistr

Velikosti balení:
28, 84 a 168 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/196/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3. 3. 2010 / 2. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2020