

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Visannette, 2 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2 mg dienogesti.

INN. *Dienogestum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 62,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid

Valged kuni valkjad, ümmargused, lapikud, kaldservadega tabletid diameetriga 7 mm, mille ühel küljel on märgistus "B".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Endometrioos.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne.

Annustamine

Visannette annuseks on üks tablett ööpäevas, päevi vahele jätmata. Tablett on soovitatav võtta iga päev samal kellaajal ja vajadusel koos vähese veega. Tabletti võib võtta toiduga või ilma.

Tablette tuleb võtta pidevalt, sõltumata tupeveritsuse esinemisest. Kui pakend saab tühjaks, tuleb järgmise pakendiga alustada kohe, ilma vahet pidamata.

Ravi võib alustada menstruatsioonitsükli mis tahes päeval.

Enne Visannette kasutama hakkamist tuleb lõpetada kõikide hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine. Kontratseptsiooni vajadusel tuleb kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt barjäärimeetod).

Toimimine vahelejäänud tablettide korral

Visannette efektiivsus võib väheneda tablettide võtmata jätmisel, oksendamisel ja/või kõhulahtisuse korral (kui see toimub 3...4 tunni jooksul pärast tableti võtmist). Kui võtmata jääb üks või rohkem tabletti, peab naine võtma ainult ühe tableti niipea, kui see talle meenub ja jätkama siis järgmisel päeval oma tavapärasel kellaajal. Oksendamise või kõhulahtisuse tõttu mitteimendunud tablett tuleb samuti asendada ühe tabletiga.

Lisateave erirühmade kohta

Lapsed

Visannette ei ole näidustatud lastele, kellel menstruatsioon ei ole veel alanud.

Visannette ohutust ja efektiivsust hinnati 111-l endometrioosi kliinilise kahtluse või diagnoosiga neiu (vanuses 12 kuni 18 eluaastat) enam kui 12 kuud kestnud ilma kontrollgrupita kliinilises uuringus (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Eakad

Puudub asjakohane näidustus Visannette kasutamiseks eakatel patsientidel.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Visannette on vastunäidustatud käesoleva või varem esinenud raske maksahaigusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed, mis soovitaksid annuse kohandamise vajadust neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Visannette't ei tohi kasutada ühegi allnimetatud seisundi korral; andmed on osaliselt tuletatud teiste ainult-progesterooni sisaldavate ravimite kohta teadaolevast teabest. Kui ükskõik milline allpool loetletud seisunditest tekib Visannette kasutamise ajal, tuleb ravi kohe katkestada.

- Äge venoosne trombembooliline häire.
- Varem põetud või olemasolev arterite ja südameveresoonekonna haigus (nt müokardiinfarkt, peaju-veresoonte häire, südame isheemiatõbi).
- Suhkurhaigus koos vaskulaarsete häiretega.
- Raske maksahaigus käesolevalt või selle esinemine anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvajate (hea- või pahaloomuliste) olemasolu või esinemine anamneesis.
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonsõltuvad pahaloomulised kasvajad.
- Diagnoosimata vaginaalne veritsemine.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Kuna Visannette sisaldab ainult progestageeni, siis eeldatavalt kehtivad selle kasutamisel samad hoiatused ja ettevaatusabinõud, mis ainult progestageeni sisaldavate ravimite kasutamisel, kuigi mitte kõik hoiatused ja ettevaatusabinõud ei põhine Visannette'ga läbi viidud kliiniliste uuringute tulemustel.

Ükskõik millise loetletud seisundi/riskiteguri esinemisel või halvenemisel tuleb enne Visannette-ravi alustamist või jätkamist teha individuaalne riski/kasu analüüs.

• Tõsine emakaverejooks

Visannette kasutamine võib ägestada emakaverejooksu, nt emaka adenomüoosi või emaka leiomüoomiga naistel. Kui verejooks on tugev ja kauakestev, võib see põhjustada aneemiat (mõningatel juhtudel rasket). Aneemia tekkimisel tuleb kaaluda Visannette kasutamise katkestamist.

• Muutused veritsemise iseloomus

Suuremal osal Visannette-ravi saavatel patsientidel tekivad muudatused menstruatsiooniaegses veritsuses (vt lõik 4.8).

- Vereringe häired

Epidemioloogilised uuringud on andnud vähe tõendusmaterjali seose kohta ainult progestageeni sisaldavate ravimite ja müokardiinfarkti või aju trombemboolia suurenenud riski vahel. Pigem on kardiovaskulaarsete ja ajuga seotud haigusjuhtude risk seotud vanuse suurenemise, hüpertensiooni ja suitsetamisega. Hüpertensiooni põdevatel naistel võivad ainult progestageeni sisaldavad ravimid infarktirisiki vähesel määral suurendada.

Mõned uuringud on näidanud (statistiliselt mitte märkimisväärselt), et ainult progestageeni sisaldavate ravimite kasutamine võib vähesel määral suurendada venoosse trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia) riski. Venoosse trombemboolia (VTE) üldteada riskitegurite hulka kuuluvad positiivne leid isiklikus või perekonna anamneesis (VTE esinemine õdedel/vendadel või vanematel suhteliselt noores eas), vanus, ülekaal, pikaajaline liikumatus, suuremahulised operatsioonid või suured traumad. Pikaajalise liikumatuse korral on soovitatav katkestada Visannette kasutamine (plaanilise operatsiooni korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada ravi enne, kui täielikust liikuma hakkamisest on möödunud kaks nädalat.

Arvesse tuleb võtta trombemboolia suurenenud riski sünnitusjärgsel perioodil.

Ravi tuleb kohe lõpetada arterite või veenide trombembooliliste häirete sümptomite ilmnemisel või nende häirete kahtluse korral.

- Kasvajad

54 epidemioloogilisest uuringust saadud metaanalüüs näitas rinnanäärmevähi suhtelise riski vähest suurenemist (RR=1,24) naistel, kes hetkel kasutavad suukaudseid kontratseptiive (SK), peamiselt östrogeen-progestageen preparaate. Ülemäärane risk kaob järk-järgult 10 aasta vältel pärast kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (KSK) kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnooside suurem arv praegustel või hiljuti KSK-sid kasutavatel naistel suhteliselt väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Ainult progestageeni sisaldavate ravimite kasutajatel on rinnanäärmevähi haigestumise risk tõenäoliselt samas suurusjärgus KSK-de kasutajatega. Ainult progestageeni sisaldavate ravimite kohta käiv tõendusmaterjal põhineb palju väiksemal kasutajate hulgal ja on seega KSK-dest väiksema tõenduskaaluga. Need uuringud ei anna tõendeid põhjusliku seose kohta. Täheldatud suurenenud riski võivad põhjustada rinnanäärmevähi varasem diagnoos SK-de kasutajatel, SK-de bioloogilised toimed või mõlemate koosmõju. SK-sid kasutanud naistel diagnoositud rinnanäärmevähk on reeglina kliiniliselt vähem arenenud kui nendel, kes ei ole SK-sid mitte kunagi kasutanud.

Harvadel juhtudel on hormonaalsete ainete, millest üks sisaldub ka Visannette koostises, kasutajate puhul antud teada healoomulistest maksakasvajatest ja veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajad viinud eluohtliku kõhusisese hemorraagia tekkeni. Kui Visannette't kasutavatel naistel tekib tugev ülakõhuvalu, maksa suurenemine või kõhusisese hemorraagia sümptomid, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka maksakasvaja võimalusega.

- Osteoporoos

Muutused luu mineraalses tiheduses (*bone mineral density*, BMD)

Enam kui 12 kuud kestnud Visannette-ravi neidudel (vanuses 12...18 eluaastat) seostati luu mineraalse tiheduse vähenemisega selgroo nimmepiirkonnas (2.-4. nimmelüli). Ravi lõppedes mõõdetud keskmine suhteline muutus BMD-s võrrelduna algnäitajatega oli -1,2%, vahemikus -6% kuni 5% (95%CI: -1,70% ja -0,78%, n=103). Kuus kuud pärast ravi lõppemist BMD vähenemisega patsientidel läbi viidud kordusmõõtmine näitas suundumust näitajate normaliseerumise poole (keskmine suhteline muutus võrrelduna algnäitajatega oli ravi lõpus -2,3%; kuus kuud pärast ravi lõppu -0,6%, vahemikus -9% kuni 6% (95%CI: -1,20% ja 0,06%, n=60).

Luu mineraalse tiheduse vähenemine on eriti murettekitav teismeliste ja noorte täiskasvanute puhul, kuna tegemist on luude kasvu seisukohalt kriitilise perioodiga. Ei ole teada, kas BMD langus selles vanuserühmas vähendab maksimaalselt saavutatavat luumassi ja suurendab seeläbi hilisemat luumurdude tekkeriski (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Patsientidel, kellel on osteoporoosi suurenenud risk, tuleb enne Visannette'ga alustamist hoolikalt hinnata riske ja kasu, sest Visannette-ravi ajal väheneb mõõdukal määral endogeense östrogeeni sisaldus (vt lõik 5.1).

Igas vanuses naistel on luude tugevdamiseks oluline tarbida piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini (kas toiduga või toidulisanditena).

- Muud seisundid

Patsiente, kellel on varem esinenud depressiooni, tuleb hoolikalt jälgida ja tõsise depressiooni taasilmnemisel tuleb ravimi manustamine katkestada.

Normaalse vererõhuga naistel ei avalda dienogest tavaliselt toimet vererõhule. Kui Visannette kasutamise ajal areneb siiski kestev kliiniliselt märkimisväärne hüpertensioon, on soovitatav Visannette kasutamine peatada ja ravida hüpertensiooni.

Kolestaatilise ikteruse ja/või sügeluse (mis esmakordselt tekkis raseduse või suguhormoonide eelmise kasutamise ajal) kordumisel tuleb Visannette-ravi katkestada.

Dienogest võib vähesel määral mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositaluvust. Diabeeti põdevaid naisi, eriti neid, kellel on anamneesis rasedusaegne diabeet, tuleb Visannette kasutamise ajal hoolikalt jälgida.

Aeg-ajalt võivad tekkida naha pigmendilaigud, eriti nendel naistel, kellel on varem esinenud raseduspigmentilaike. Naised, kellel on soodumus naha pigmendilaikude tekkimiseks, peavad Visannette võtmise ajal vältima päikese- või ultraviolettkiirguse käes viibimist.

Naistel, kes kasutavad rasestumisvastase vahendina ainult progestageeni sisaldavaid ravimeid, on rasedused suurema tõenäosusega emakavälised kui nendel, kes kasutavad kombineeritud suukaudseid kontratseptiive. Seetõttu tuleb naistel, kellel on anamneesis emakaväline rasedus või munajuha talitlushäire, Visannette kasutamise üle otsustada alles pärast kasu/riski hoolikat hindamist.

Visannette kasutamise ajal võivad tekkida püsivad munasarja folliikulid (nimetatakse sageli funktsionaalseks munasarjatsüstiks). Suurem osa nendest folliikulitest on asümptomaatilised, kuigi mõnedega võib kaasneda vaagnavalu.

- Laktoos

Üks Visannette tablett sisaldab 62,8 mg laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad arvestama Visannette's sisalduva laktoosikogusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda koosmanustatavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Teiste ravimite toimed Visannette'le

Progestageene (sh dienogesti) metaboliseerib peamiselt tsütokroom P450 3A4 süsteem (CYP3A4), mis paikneb nii soolestiku limaskestas kui ka maksas. Seega võivad CYP3A4 indutseerijad või inhibiitorid mõjutada progestageeni sisaldava ravimi metabolismi.

Ensüümide induktsioonist põhjustatud suguhormoonide suurenenud kliirens võib vähendada Visannette ravitoimet ja põhjustada kõrvaltoimeid, nt muutusi emakaverejooksude iseloomus.

Ensüümide inhibeerimisest põhjustatud suguhormoonide vähenenud kliirens võib suurendada dienogesti plasmakontsentratsiooni ning põhjustada kõrvaltoimeid.

- Suguhormoonide kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb efektiivsus), nt:
fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin ja võimalik, et ka oksarbesepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ning tooted, mis sisaldavad harilikku naistepuna (*Hypericum perforatum*).

Ensüümide induktsiooni võib märgata juba mõnepäevase ravi järel. Maksimaalne ensümaalne induktsioon avaldub tavaliselt mõne nädala jooksul. Pärast ravi lõpetamist võib ensüümide induktsioon kesta veel ligikaudu neli nädalat.

CYP 3A4 indutseerija rifampitsiini toimet uuriti tervetel postmenopausaalses eas naistel. Rifampitsiini manustamine koos östradiolvaleraadi/dienogesti tablettidega põhjustas dienogesti ja östradioli tasakaalukontsentratsioonide ja süsteemsete plasmatasemete märkimisväärset langemist. Dienogesti ja östradioli plasmatasemete tasakaalukontsentratsioonid, mõõdetuna kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC)_(0...24 h) põhjal, vähenesid vastavalt 83% ja 44% võrra.

- Ained, millel on erinevad toimed suguhormoonide kliirensile:
Suguhormoonidega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteasi inhibiitorite ja mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega) suurendada või vähendada progestiini plasmakontsentratsiooni. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

- Suguhormoonide kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid):
Dienogest on tsütokroom P450 (CYP) 3A4 substraat.
Ensüümide inhibiitoritega esinevate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus ei ole teada.
Tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine võib suurendada dienogesti plasmakontsentratsiooni.
Manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga põhjustas dienogesti püsikontsentratsiooni AUC_(0...24 h) 2,9-kordse suurenemise. Manustatuna koos mõõduka inhibiitori erütromütsiiniga, tõusis dienogesti püsikontsentratsiooni AUC_(0...24 h) 1,6-korda.

Visannette toimed teistele ravimitele

In vitro inhibitsiooniuringute põhjal ei ole dienogestil tõenäoliselt kliiniliselt olulisi koostoimeid tsütokroom P450 ensüümi poolt vahendatud teiste ravimite metabolismile.

Koostoime toiduga

Standardiseeritud suure rasvasisaldusega toidukord ei mõjutanud Visannette biosaadavust.

Laboratoorsed analüüsid

Progestageenide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neeru funktsiooni biokeemilisi näitajaid; (kandja)valkude sisaldust plasmas (nt kortikosteroid, mis seob globuliini ja lipiidi/lipoproteiini fraktsioone); süsivesikute ainevahetuse näitajaid ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi näitajaid. Muutused jäävad tavaliselt laboratoorsete analüüside lubatud vahemikku.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dienogesti kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedad ei tohi Visannette't võtta, sest puudub vajadus ravida endometriooosi raseduse ajal.

Imetamine

Ravi Visannette'ga ei ole imetamise ajal soovitatav.

Ei ole teada, kas dienogest eritub rinnapiima. Loomkatsete andmed näitavad dienogesti imendumist rottide piima.

Arvestades imetamise kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele tuleb teha otsus, kas katkestada imetamine või loobuda ravist Visannette'ga.

Fertiilsus

Olemasolevad andmed näitavad, et suuremal osal patsientidest on ovulatsioon ravi ajal Visannette'ga pärsitud. Siiski ei ole Visannette kontratseptiiv.

Kontratseptsiooni vajadusel tuleb kasutada mittehormonaalset meetodit (vt lõik 4.2).

Olemasolevad andmed näitavad, et menstruatsioonitsükkel taastub kahe kuu jooksul pärast Visannette-ravi lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dienogesti sisaldavate preparaatide kasutajatel ei ole täheldatud toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt MedDRA-le.

Kindla reaktsiooni, selle sünonüümi ja seotud seisundite kirjeldamisel on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit.

Kõrvaltoimed esinevad sagedamini Visannette-ravi esimestel kuudel ning taanduvad ravi jätkumisel. Veritsemise iseloom võib muutuda, nt võib tekkida määrimine, ebaregulaarne veritsemine või amenorröa. Visannette kasutajatel on teada antud järgmistest kõrvaltoimetest.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed Visannette-ravi ajal on peavalu (9,0%), ebamugavustunne rindades (5,4%), depressiivne meeleolu (5,1%) ja akne (5,1%).

Lisaks esineb suuremal osal Visannette-ravi saavatel patsientidel muutus menstruatsiooni iseloomus. Menstruatsiooni iseloomu hinnati süstemaatiliselt patsientide päevikute alusel ja analüüsiti WHO 90 päeva võrdlusperioodi meetodit kasutades. Visannette-ravi esimese 90 päeva vältel täheldati järgmiseid veritsemise tüüpe (n=290; 100%): amenorröa (1,7%), harvaesinev veritsus (27,2%), sage veritsus (13,4%), ebaregulaarne veritsus (35,2%), pikenenud veritsusaeg (38,3%), normaalne veritsus, st mitte ükski eelnimetatud tüüp (19,7%). Neljanda võrdlusperioodi vältel täheldati järgmiseid veritsemise tüüpe (n=149; 100%): amenorröa (28,2%), harvaesinev veritsus (24,2%), sage veritsus (2,7%), ebaregulaarne veritsus (21,5%), pikenenud veritsusaeg (4,0%), normaalne veritsus, st mitte ükski eelnimetatud tüüp (22,8%). Patsiendid nimetasid muutusi menstruatsioonis kõrvaltoimeks ainult aeg-ajalt (vt kõrvaltoimete tabelit).

Allolevas tabelis on toodud Visannette kasutamise ajal teada antud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus MedDRA organsüsteemi klasside alusel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud kui sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Esinemissagedused põhinevad neljast kliinilisest uuringust kogutud andmetel ja hõlmavad 332 patsienti (100%).

Tabel 1. Kõrvaltoimete tabel, III faasi kliinilised uuringud, N=332

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired		aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	kehakaalu suurenemine	kehakaalu vähenemine, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	depressiivne meeleolu, unehäired, närvilisus, libiido kadumine, meeleolu muutused	ärevus, depressioon, meeleolu kõikumine
Närvisüsteemi häired	peavalu, migreen	autonoomse närvisüsteemi tasakaaluhäire, tähelepanuhäired
Silma kahjustused		silma kuivus
Kõrva ja labürindi kahjustused		tinnitus
Südame häired		mittespetsiifiline vereringesüsteemi häire, palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düspnoe
Seedetrakti häired	iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, pingetunne kõhupiirkonnas, oksendamise	diarröa, kõhukinnisus, pingetunne kõhupiirkonnas, mao-seedetrakti põletik, igemepõletik
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	akne, alopeetsia	kuiv nahk, hüperhidroos, sügelus, hirsutism, onühhoklaasia kõõm, dermatiit, ebanormaalne karvakasv, fotosensibilisatsiooniga seotud pigmentatsioonihäire
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	seljavalu	luuvalu, lihasspasmid, valu jäsemetes, raskustunne jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired		kuseteede infektsioon
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	ebamugavustunne rindades, munasarjatsüst, kuumahood, emaka-/tupeverejooksud, sh määrimine	tupe kandidiaas, vulvovaginaalne kuivus, eritis suguelunditest, vaagnaalu, atroofiline vulvovaginiit, tükid rindades, fibrotsüstiline rinnahaigus, tihkestumus rindades

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenilised seisundid, ärrituvus	ödeem

Luu mineraalse tiheduse vähenemine

111 Visannette-ravi saanud neiuga (vanuses 12...18 eluaastat) läbi viidud kliinilises uuringus (ilma kontrollgrupita), mõõdeti neist 103-l luu mineraalset tihedust. Ligikaudu 72%-l uuritud neidudest täheldati pärast 12-kuulise ravi lõppemist selgroo nimmepiirkonnas (2.-4. nimmelüli) luu mineraalse tiheduse langust (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dienogestiga läbi viidud ägeda toksilisuse uuringud ei näidanud ägedate kõrvaltoimete riski mitmekordse ööpäevase raviannuse kogemata sisse võtmisel. Spetsiifiline antidoot puudub. 20...30 mg dienogesti (10 kuni 15 korda suurem annus, kui on Visannette's) kasutamine ööpäevas 24 nädala vältel oli hästi talutav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenid; ATC-kood: G03DB08

Dienogest on nortestosterooni derivaat, millel ei ole androgeenset toimet, vaid on antiandrogeenne toime, mille tugevus on ligikaudu üks kolmandik tsüproteroonatsetaadi toimest. Dienogest seostub emaka progesteronireseptoriga ainult 10% suhtelise afiinsusega (võrrelduna progesterooniga). Vaatamata madalale afiinsusele progesteronireseptori suhtes on dienogestil *in vivo* tugev progestageenne toime. Dienogestil ei ole *in vivo* märkmisväärset androgeenset, mineralokortikoidset ega glükokortikoidset toimet.

Dienogest avaldab endometriosile toimet vähendades östradioli endogeenset produktsiooni, surudes maha östradioli troofilised toimed nii eutoopilisele kui ka ektoopilisele endomeetriumi. Dienogesti pidev kasutamine loob hüpoöstrogeense, hüpergestageense endokriinse keskkonna, mis toob kaasa endometriaalse koe esialgse irdumise, millele järgneb endometriosikollete atroofia.

Andmed efektiivsuse kohta

Visannette paremus võrreldes platseeboga ilmnes 3-kuulises uuringus, mis hõlmas 198 endometriosiga patsienti. Endometriosiga seonduvat vaagnavalu mõõdeti visuaalse analoogskaala (0...100 mm) alusel. Pärast kolme ravikuud Visannette'ga ilmnes statistiliselt märkimisväärne erinevus võrreldes platseeboga ($\Delta = 12,3$ mm; 95%CI: 6,4...18,1; $p < 0,0001$) ja kliiniliselt tähenduslik valu vähenemine võrreldes algnäitajatega (keskmine vähenemine = 27,4 mm \pm 22,9).

Pärast kolme ravikuud vähenes endometriosiga seotud vaagnavalu 50% või rohkem ilma samaaegselt kasutatava valuvaigisti annuse suurendamiseta 37,3%-l Visannette saaval patsiendil (platseebo: 19,8%); endometriosiga seotud vaagnavalu vähenes 75% või rohkem ilma samaaegselt kasutatava valuvaigisti annuse suurendamiseta 18,6%-l Visannette saaval patsiendil (platseebo: 7,3%).

Selle platseebokontrollitud uuringu avatud jätku-uuring näitas endometrioosiga seotud vaagnavalu jätkuvat vähenemist kuni 15-kuulise ravi kestel.

Platseebokontrollitud tulemusi toetasid andmed, mis saadi 6-kuulisest aktiivselt kontrollitud uuringust võrdluses GnRH-agonistiga, mis viidi läbi 252 endometrioosi diagnoosiga patsiendil.

Kolmes uuringus, milles osales kokku 252 patsienti, kes said ööpäevas 2 mg dienogesti, ilmses patsientidel kuue ravikuu järgselt endometrioosikollete oluline vähenemine.

Väikeses uuringus (n=8 annuserühma kohta), kus ööpäevaseks annuseks oli 1 mg dienogesti, ilmses anovulatoorse seisundi tekkimine pärast ühte ravikuu. Visannette kontratseptiivset efektiivsust ei ole suuremates uuringutes testitud.

Ohutusandmed

Endogeense östrogeeni sisaldus väheneb Visannette-ravi ajal mõõdukalt.

Käesoleval hetkel ei ole saadaval pikaajalisi andmeid luu mineraalse tiheduse ja luumurdude riski kohta Visannette kasutajatel. Luu mineraalset tihedust hinnati 21 täiskasvanud patsiendil kuus kuud enne ja pärast Visannette-ravi. Keskmine luu mineraalne tihedus ei olnud nendel patsientidel vähenenud.

Leuproreliinatsetaat-ravi saanud 29 patsiendil täheldati sama aja vältel luu mineraalse tiheduse keskmist vähenemist $4,04\% \pm 4,84\%$ võrra (Δ rühmade vahel = $4,29\%$; 95%CI: 1,93...6,66; $p < 0,0003$).

Märkimisväärseid muutusi standardsete laboratoorsete analüüside (sh hematoloogilised, vere kliiniline keemia, maksaensüümid, rasvad ja HbA1C) tulemuste keskmistes väärtustes 15-kuulise Visannette-ravi vältel ei täheldatud (n=168).

Ohutus neidudel

Visannette ohutust luu mineraalsele tihedusele hinnati enam kui 12 kuud kestnud ilma kontrollgrupita kliinilises uuringus 111-l endometrioosi kliinilise kahtluse või diagnoosiga neil (vanuses 12...18 eluaastat). Ravi lõppedes 103 patsiendil mõõdetud keskmine suhteline muutus selgroo nimmepiirkonna (2.-4. nimmelüli) BMD-s võrrelduna algnäitajatega oli -1,2%. Kuus kuud pärast ravi lõppemist BMD vähenemisega patsientidel läbi viidud kordusmõõtmised näitasid BMD tõusu kuni -0,6%.

Pikaajaline ohutus

Pikaajalises turuletulekujärgses jälgimisuuringus uuriti kliiniliselt olulise depressiooni (esmakordne avaldumine või süvenemine) ja aneemia esinemist. Kokku kaasati uuringusse 27 840 naist, kellele oli endometrioosi raviks määratud hormoonravi. Naisi jälgiti 7 aastat.

Uuringuperioodi jooksul alustasid 3023 naist ravi 2 mg dienogestiga ning 3371 patsienti teiste endometrioosi raviks näidustatud ravimitega. Aneemia esmase avaldumise üldine kohandatud riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) oli dienogesti ravirühma kuulunud patsientide vs teisi endometrioosi ravimeid kasutanud patsientide puhul 1,1 (95% CI: 0,4...2,6). Depressiooni riski kohandatud HR oli dienogesti ravirühma kuulunud patsientide vs teisi endometrioosi ravimeid kasutanud patsientide puhul 1,8 (95% CI: 0,3...9,4). Välistada ei saa dienogesti kasutanud patsientide veidi suuremat depressiooni riski võrrelduna teisi endometrioosi ravimeid kasutanud patsientidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud dienogest imendub kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis - 47 ng/ml - saabub ligikaudu 1,5 tundi pärast ühe tableti manustamist. Biosaadavus on ligikaudu 91%. Dienogesti farmakokineetika on annusega proportsionaalne annusevahemikus 1...8 mg.

Jaotumine

Dienogest seondub seerumi albumiiniga ja ei seonu suguhormooni siduva globuliiniga (SHBG) ega kortikoidi siduva globuliiniga (CBG). 10% ravimi kogu seerumi kontsentratsioonist on vaba steroidina, 90% on mittespetsiifiliselt seondunud albumiiniga.

Dienogesti näiline jaotusruumala (V_d/F) on 40 l.

Biotransformatsioon

Dienogest metaboliseerub täielikult steroidide metabolismi teadaolevate teede kaudu, moodustades peamiselt endokrinoloogiliselt mitteaktiivseid metaboliite. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on dienogesti metabolismiga seotud peamiselt ensüüm CYP3A4. Metaboliidid väljutatakse organismist väga kiiresti, plasmas domineerib muutumatul kujul dienogesti fraktsioon.

Metaboolse kliirensi määr seerumist (CI/F) on 64 ml/min.

Eritumine

Dienogesti sisaldus seerumis väheneb kahes faasis. Lõplikku dispositsioonifaasi iseloomustab ligikaudu 9...10-tunnine poolväärtusaeg. Pärast 0,1 mg/kg annuse suukaudset manustamist väljutatakse dienogest metaboliitidena (väljutatakse uriini ja roojaga, vahekorras ligikaudu 3:1). Uriiniga väljutatavate metaboliitide poolväärtusaeg on 14 tundi. Pärast suukaudset manustamist väljutatakse ligikaudu 86% manustatud annusest kuue päeva jooksul, suurem osa sellest kogusest väljutatakse esimese 24 tunni jooksul, peamiselt uriiniga.

Tasakaalukontsentratsiooni tingimused

SHBG sisaldus dienogesti farmakokineetikat ei mõjuta. Igapäevase manustamise järgselt suureneb ravimi sisaldus seerumis ligikaudu 1,24 korda, saavutades tasakaalukontsentratsiooni pärast nelja ravipäeva. Dienogesti farmakokineetikat pärast Visannette korduvat manustamist saab ette ennustada ühe annuse farmakokineetika alusel.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Visannette't ei ole spetsiaalselt uuritud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Visannette't ei ole uuritud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Siiski tuleb silmas pidada, et suguhormoonid võivad kutsuda esile teatud hormoontundlike kudede ja kasvajate suurenemise.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Kartulitärklis
Povidoon K 25
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on rohelisest läbipaistvast polüvinülideenkloriidiga (PVDC) kaetud polüvinüülkloriidist (PVC) ja alumiiniumfooliumist blisterpakendites (matt pool kuumsuletav).

Pakendi suurused:

28, 84 ja 168 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

667710

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020