

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Visannette® 2 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg διενογέστης.

Έκδοχο: κάθε δισκίο περιέχει 62,8 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία με λοξοτομημένη άκρη, με την ανάγλυφη ένδειξη “B” στη μία πλευρά και διάμετρο 7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ενδομητρίωσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης:

Από του στόματος χρήση.

Δοσολογία:

Η δοσολογία του Visannette® είναι ένα δισκίο ημερησίως χωρίς διακοπή, λαμβανόμενο κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα με λίγο υγρό, εάν απαιτείται. Το δισκίο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται συνεχόμενα ανεξάρτητα από την κολπική αιμορραγία. Όταν τελειώσει μία συσκευασία, η επόμενη πρέπει να ξεκινήσει χωρίς διακοπή.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπεία με Visannette® για παραπάνω από 15 μήνες σε ασθενείς με ενδομητρίωση.

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει οποιαδήποτε ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Οποιαδήποτε ορμονική αντισυλληπτική θεραπεία πρέπει να διακοπεί πριν από την έναρξη του Visannette®. Εάν απαιτείται αντισύλληψη, πρέπει να χρησιμοποιηθούν μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης (π.χ. μέθοδος φραγμού).

Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων:

Η αποτελεσματικότητα του Visannette® μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση παράλειψης δισκίων, έμετου και/ή διάρροιας (εάν παρουσιαστούν εντός 3-4 ωρών μετά τη λήψη του δισκίου). Σε περίπτωση παράλειψης ενός ή περισσότερων δισκίων, η γυναίκα θα πρέπει να πάρει ένα δισκίο μόνο, μόλις το θυμηθεί, και πρέπει κατόπιν να συνεχίσει την επόμενη ημέρα τη συνηθισμένη ώρα. Ένα δισκίο που δεν απορροφήθηκε λόγω έμετου ή διάρροιας θα πρέπει αντίστοιχα να αντικατασταθεί με ένα άλλο δισκίο.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Το Visannette® δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά πριν την εμμηναρχή. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Visannette® σε εφήβους (εμμηναρχή έως 18 ετών) δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Γηριατρικός πληθυσμός:

Δεν υπάρχει σχετική ένδειξη για τη χρήση του Visannette® στο γηριατρικό πληθυσμό.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:

Το Visannette® αντενδείκνυται σε ασθενείς με παρούσα ή προηγούμενη σοβαρή ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν την ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

4.3 Αντενδείξεις

Το Visannette® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι παρούσα οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που παρατίθενται παρακάτω, οι οποίες μερικώς προέρχονται από πληροφορίες για άλλα σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο. Σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε από τις καταστάσεις αυτές κατά τη διάρκεια της χρήσης του Visannette®, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί άμεσα.

- ενεργή φλεβική θρομβοεμβολική διαταραχή
- παρουσία ή ιστορικό αρτηριακής και καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμική καρδιακή νόσος)
- σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακές επιπλοκές
- παρουσία ή ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου, εφόσον οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό
- παρουσία ή ιστορικό ηπατικών όγκων (καλοήθων ή κακοήθων)
- γνωστές ή πιθανές ορμονοεξαρτώμενες κακοήθειες
- αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4.1 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένου ότι το Visannette® είναι σκεύασμα που περιέχει μόνο προγεσταγόνο, μπορεί να θεωρηθεί ότι οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χρήση των σκευασμάτων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο ισχύουν επίσης για τη χρήση του Visannette®, αν και δεν βασίζονται όλες οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις στα αντίστοιχα ευρήματα των κλινικών μελετών με το Visannette®.

Σε περίπτωση παρουσίας ή επιδείνωσης οποιασδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις/παράγοντες κινδύνου, πρέπει να διενεργηθεί ατομική αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Visannette®.

- Σοβαρή αιμορραγία της μήτρας

Η αιμορραγία της μήτρας, για παράδειγμα σε γυναίκες με αδеноμύωση της μήτρας ή λειομύωματα της μήτρας, μπορεί να επιδεινωθεί με τη χρήση του Visannette®. Εάν η αιμορραγία είναι βαριά και συνεχής, μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία (σοβαρή σε ορισμένες περιπτώσεις). Σε περίπτωση αναιμίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Visannette®.

- Μεταβολές στο αιμορραγικό προφίλ

Η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Visannette® παρουσιάζουν μεταβολές στην καταμήνια αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.8).

- Διαταραχές του κυκλοφορικού

Από επιδημιολογικές μελέτες, υπάρχουν λίγα στοιχεία που να αποδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ σκευασμάτων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο και αυξημένου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικής θρομβοεμβολής. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας, την υπέρταση και το κάπνισμα. Σε γυναίκες με υπέρταση, ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένος με τα σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο.

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να υπάρχει ελαφρώς αυξημένος, αν και στατιστικά μη σημαντικός, κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) σχετιζόμενος με τη χρήση σκευασμάτων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο. Οι γενικά αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) συμπεριλαμβάνουν το θετικό προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (ΦΘΕ σε αδελφό/ή ή σε γονέα σε σχετικά νεαρή ηλικία), την ηλικία, την παχυσαρκία, την παρατεταμένη ακινητοποίηση, την σοβαρή χειρουργική επέμβαση ή τον σοβαρό τραυματισμό. Σε περίπτωση παρατεταμένης ακινητοποίησης, συνιστάται η διακοπή της λήψης του Visannette® (στην περίπτωση προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν) και η επαναχορήγησή του τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την πλήρη επανακινητοποίηση.

Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής κατά τη λοχεία.

Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν υπάρχουν συμπτώματα αρτηριακού ή φλεβικού θρομβωτικού συμβάματος ή υπονία αυτού.

- Όγκοι

Μια μετα-ανάλυση από 54 επιδημιολογικές μελέτες ανέφερε ότι υπάρχει ελαφρώς αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR = 1,24) καρκίνου του μαστού σε γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά, κυρίως σκευάσματα οιστρογόνου - προγεσταγόνο. Ο επιπλέον αυτός κίνδυνος εξαλείφεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 ετών μετά τη διακοπή της χρήσης των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός διαγνώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ή χρησιμοποιούσαν πρόσφατα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι μικρός σε σχέση με το γενικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε χρήστριες σκευασμάτων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο είναι πιθανώς όμοιου βαθμού με εκείνον που σχετίζεται με τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά. Εντούτοις, για τα σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο, τα στοιχεία βασίζονται σε πολύ μικρότερους πληθυσμούς χρηστριών και έτσι είναι λιγότερο συμπερασματικά από αυτά των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Αυτές οι μελέτες δεν παρέχουν αποδείξεις αιτιολογικής σχέσης. Ο αυξημένος κίνδυνος που παρατηρήθηκε μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών, στις βιολογικές επιδράσεις των από

του στόματος αντισυλληπτικών ή σε συνδυασμό και των δύο. Οι καρκίνοι του μαστού που διαγνώστηκαν σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών τείνουν να είναι λιγότερο προχωρημένοι κλινικά από τους καρκίνους που διαγνώστηκαν σε γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ από του στόματος αντισυλληπτικά.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί καλοήθεις ηπατικοί όγκοι, και ακόμα σπανιότερα, κακοήθεις ηπατικοί όγκοι σε χρήστριες ορμονικών ουσιών όπως αυτή που περιέχεται στο Visannette®. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αυτοί οι όγκοι οδήγησαν σε απειλητικές για τη ζωή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες. Η πιθανότητα ηπατικού όγκου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε περιπτώσεις έντονου πόνου στην άνω κοιλία, διόγκωσης του ήπατος ή σημείων ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε γυναίκες που παίρνουν Visannette®.

- Οστεοπόρωση

Σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους πριν από την έναρξη του Visannette®, λόγω του ότι τα επίπεδα ενδογενούς οιστρογόνου είναι μετρίως μειωμένα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Visannette® (βλ. παράγραφο 5.1).

- Άλλες καταστάσεις

Ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και το φάρμακο να διακόπτεται σε περίπτωση επανεμφάνισης της κατάθλιψης σε σοβαρό βαθμό.

Η διενογέστη γενικά δεν φαίνεται να επηρεάζει την αρτηριακή πίεση σε γυναίκες με φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης. Εντούτοις, εάν αναπτυχθεί εμμένουσα, κλινικά σημαντική υπέρταση κατά τη διάρκεια της χρήσης του Visannette®, συνιστάται η απόσυρση του Visannette® και η αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Επανεμφάνιση χολοστατικού ίκτερου και/ή κνησμού που εκδηλώθηκε για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή προηγούμενης χρήσης στεροειδών του φύλου καθιστά απαραίτητη τη διακοπή του Visannette®.

Η διενογέστη μπορεί να έχει ελαφρά επίδραση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανοχή στη γλυκόζη. Οι διαβητικές γυναίκες, ειδικά εκείνες με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη της κύησης, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια λήψης Visannette®.

Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί χλόασμα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό χλόασματος της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με προδιάθεση για χλόασμα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή σε υπεριώδη ακτινοβολία ενώ λαμβάνουν Visannette®.

Κυήσεις που προκύπτουν σε χρήστριες σκευασμάτων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο, τα οποία χρησιμοποιούνται για αντισύλληψη, είναι πιθανότερο να είναι έκτοπες σε σύγκριση με τις κυήσεις σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Συνεπώς, σε γυναίκες με ιστορικό εξωμήτριας κύησης ή διαταραχής της λειτουργίας των σαλπίνγων, η χρήση του Visannette® θα πρέπει να αποφασίζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους έναντι των κινδύνων.

Κατά τη χρήση του Visannette®, είναι πιθανό να παρουσιαστούν επίμονα ωοθυλάκια (συχνά αναφερόμενα ως λειτουργικές κύστεις των ωοθηκών). Τα περισσότερα από αυτά τα ωοθυλάκια είναι ασυμπτωματικά, αν και ορισμένα μπορεί να συνοδεύονται από πυελικό άλγος.

- Λακτόζη

Κάθε δισκίο Visannette® περιέχει 62,8 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ένδεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, οι οποίοι ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη λακτόζης, πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ποσότητα που περιέχεται στο Visannette®.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο Visannette®

- Μειωμένοι επαγωγείς ή αναστολείς ενζύμων (CYP3A4)

Τα προγεσταγόνα, συμπεριλαμβανομένης της διενογέστης, μεταβολίζονται κυρίως μέσω του συστήματος κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) που βρίσκεται και στο βλεννογόνο του εντέρου και στο ήπαρ. Συνεπώς, επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό των προγεσταγόνων.

Αυξημένη κάθαρση των ορμονών του φύλου λόγω ενζυμικής επαγωγής μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική δράση του Visannette® και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. μεταβολές στο προφίλ της εμμηνορρυσίας.

Μειωμένη κάθαρση των ορμονών του φύλου λόγω ενζυμικής αναστολής μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη διενογέστη και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Ουσίες με ιδιότητες επαγωγής ενζύμων

Είναι δυνατόν να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (π.χ. φαιντοΐνη, βαρβιτουρικά, πριμιδόνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη και πιθανώς επίσης οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, φελβαμάτη, γκριζεοφουλβίνη, νεβιραπίνη και προϊόντα που περιέχουν *Hypericum perforatum*/υπερικό βαλσαμόχορτο (St. John's wort) που επάγουν μικροσωματικά ένζυμα (π.χ. ένζυμα του κυτοχρώματος P450), το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη κάθαρση των ορμονών του φύλου.

Μέγιστη επαγωγή ενζύμων δεν παρατηρείται γενικά για 2-3 εβδομάδες, αλλά μπορεί στη συνέχεια να διατηρηθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η επίδραση της ριφαμπικίνης ως επαγωγέας του CYP 3A4 μελετήθηκε σε υγιείς γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης με δισκία βαλεριανικής οιστραδιόλης/διενογέστης οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης και στις συστηματικές εκθέσεις της διενογέστης και της οιστραδιόλης. Η συστηματική έκθεση της διενογέστης και της οιστραδιόλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετρούμενη από την τιμή AUC (0-24 ώρες), μειώθηκε κατά 83% και 44%, αντίστοιχα.

- Ουσίες με ιδιότητες αναστολής ενζύμων

Γνωστοί αναστολείς του CYP3A4, όπως αντιμυκητιασικές αζόλες (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη), σιμετιδίνη, βεραπαμίλη, μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ροξιθρομυκίνη), διλτιαζέμη, αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, σακιναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη), αντικαταθλιπτικά (π.χ. νεφαζοδόνη, φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη) και χυμός γκρέιπ-φρουτ, μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα των προγεσταγόνων στο πλάσμα και να έχουν ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε μια μελέτη διερεύνησης των επιδράσεων των αναστολέων του CYP3A4 (κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη) στο συνδυασμό βαλεριανικής οιστραδιόλης/διενογέστης, τα επίπεδα πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης της διενογέστης αυξήθηκαν. Η συγχορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα κετοконаζόλη είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση κατά 186% της τιμής AUC (0-24 ώρες) σε

σταθεροποιημένη κατάσταση για τη διενόγηση. Όταν συγχρηγήθηκε με τον μέτριο αναστολέα ερυθρομυκίνη, η τιμή AUC (0-24 ώρες) της διενόγησης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά 62%.

Η κλινική σημασία αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη.

- Επιδράσεις της διενόγησης σε άλλα φάρμακα

Με βάση *in vitro* μελέτες αναστολής, μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση της διενόγησης με τον μέσω του κυτοχρώματος P450 μεταβολισμό άλλων φαρμάκων είναι απίθανη.

Σημείωση: Οι πληροφορίες συνταγογράφησης των συγχρηγούμενων φαρμάκων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να αναγνωριστούν πιθανές αλληλεπιδράσεις.

- Αλληλεπίδραση με τις τροφές

Ένα τυποποιημένο γεύμα υψηλών λιπαρών δεν επηρέασε τη βιοδιαθεσιμότητα του Visannette®.

- Εργαστηριακές εξετάσεις

Η χρήση προγεσταγόνων μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών παραμέτρων του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων πλάσματος των (φορέων) πρωτεϊνών (π.χ. της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή και των κλασμάτων λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών), των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των παραμέτρων της πήξης και της ινωδολύσης. Οι μεταβολές γενικά παραμένουν εντός του φυσιολογικού εργαστηριακού εύρους.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση της διενόγησης σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις όσον αφορά στην τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Visannette® δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες διότι δεν υπάρχει ανάγκη θεραπείας της ενδομητρίωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία

Η θεραπεία με Visannette® κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν συνιστάται.

Δεν είναι γνωστό εάν η διενόγηση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της διενόγησης στο γάλα αρουραίων.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Visannette®, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η ωορρηξία αναστέλλεται στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Visannette®. Εντούτοις, το Visannette® δεν είναι αντισυλληπτικό.

Εάν απαιτείται αντισύλληψη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια μη ορμονική μέθοδος (βλ. παράγραφο 4.2).

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, ο εμμηνορρυσιακός κύκλος επιστρέφει στο φυσιολογικό εντός 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με Visannette®.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών σε χρήστριες προϊόντων που περιέχουν διενογέστη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνότερες κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας με Visannette®, και υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας. Μπορεί να υπάρξουν μεταβολές στο αιμορραγικό προφίλ, όπως εμφάνιση κηλίδων, ακανόνιστη αιμορραγία ή αμηνόρροια. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε χρήστριες του Visannette®.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα υπό θεραπεία με Visannette® είναι κεφαλαλγία (9,0%), δυσφορία στους μαστούς (5,4%), καταθλιπτική διάθεση (5,1%) και ακμή (5,1%).

Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Visannette® παρουσιάζουν μεταβολές στην καταμήνια αιμορραγία. Η καταμήνια αιμορραγία αξιολογήθηκε συστηματικά μέσω ημερολογίων ασθενών και αναλύθηκε χρησιμοποιώντας την μέθοδο «περίοδος αναφοράς 90 ημερών» του ΠΟΥ. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών θεραπείας με Visannette® παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα αιμορραγικά προφίλ (n=290, 100%): Αμηνόρροια (1,7%), όχι συχνή αιμορραγία (27,2%), συχνή αιμορραγία (13,4%), ακανόνιστη αιμορραγία (35,2%), παρατεταμένη αιμορραγία (38,3%), φυσιολογική αιμορραγία, δηλ. καμία από τις προηγούμενες κατηγορίες (19,7%). Κατά την τέταρτη περίοδο αναφοράς, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα αιμορραγικά προφίλ (n=149, 100%): Αμηνόρροια (28,2%), όχι συχνή αιμορραγία (24,2%), συχνή αιμορραγία (2,7%), ακανόνιστη αιμορραγία (21,5%), παρατεταμένη αιμορραγία (4,0%), φυσιολογική αιμορραγία, δηλ. καμία από τις προηγούμενες κατηγορίες (22,8%). Μεταβολές στην καταμήνια αιμορραγία αναφέρθηκαν από τις ασθενείς μόνο περιστασιακά ως ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία οργάνου συστήματος, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (MedDRA SOCs), που αναφέρθηκαν με το Visannette®, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Οι συχνότητες βασίζονται σε συνολικά δεδομένα από τέσσερις κλινικές μελέτες, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 332 ασθενείς (100%).

Πίνακας 1, Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών, κλινικές μελέτες φάσης III, N=332

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αύξηση βάρους	Μείωση βάρους, Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Καταθλιπτική διάθεση, Διαταραχή του ύπνου, Νευρικότητα, Απώλεια libido, Μεταβολή της διάθεσης	Άγχος, Κατάθλιψη, Συναισθηματική αστάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, Ημικρανία	Διαταραχή της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, Διαταραχή στην προσοχή
Οφθαλμικές διαταραχές		Ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές		Μη καθοριζόμενη διαταραχή του κυκλοφορικού συστήματος, Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, Κοιλιακό άλγος, Μετεωρισμός, Κοιλιακή διάταση, Έμετος	Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακή δυσφορία, Γαστρεντερική φλεγμονή, Ουλίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή Αλωπεκία	Ξηροδερμία, Υπεριδρωσία, Κνησμός, Δασυτριχισμός, Ονυχοκλασία, Πιτυρίδα, Δερματίτιδα Μη φυσιολογική ανάπτυξη των μαλλιών, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Διαταραχή μελάγχρωσης

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Ραχιαλγία	Πόνος στα οστά, Μυϊκοί σπασμοί, Πόνος στα άκρα, Αίσθημα βάρους στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Λοίμωξη των ουροφόρων οδών
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Δυσφορία στους μαστούς, Κύστη οωθήκης, Εξάψεις, Αιμορραγία της μήτρας/του κόλπου συμπεριλαμβανομένων κηλίδων	Κολπική καντιντίαση, Αιδοιοκολπική ξηρότητα, Εκκρίσεις των γεννητικών οργάνων, Πυελικό άλγος, Ατροφική αιδοιοκολπίτιδα, Μάζα στο μαστό, Ινοκυστική νόσος του μαστού, Σκλήρυνση του μαστού
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ασθενικές καταστάσεις Ευερεθιστότητα	Οίδημα

4.9 Υπερδοσολογία

Μελέτες οξείας τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν με τη διενογέστη δεν έδειξαν κίνδυνο οξέων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε περίπτωση ακούσιας πρόσληψης πολλαπλάσιας ποσότητας από την ημερήσια θεραπευτική δόση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Ημερήσια πρόσληψη 20-30 mg διενογέστης (10 έως 15 φορές υψηλότερη δόση από ότι στο Visannette®) για 24 εβδομάδες ήταν πολύ καλά ανεκτή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: προγεσταγόνα, κωδικός ATC: G03D.

Η διενογέστη είναι ένα παράγωγο της νορτεστοστερόνης χωρίς ανδρογονική αλλά με αντιανδρογονική δραστηριότητα της τάξης περίπου ενός τρίτου εκείνης της οξικής κυπροτερόνης. Η διενογέστη συνδέεται στον υποδοχέα προγεστερόνης της ανθρώπινης μήτρας με μόνο 10% της σχετικής συγγένειας της προγεστερόνης. Παρά τη χαμηλή συγγένεια προς τον υποδοχέα προγεστερόνης, η διενογέστη έχει ισχυρή προγεσταγονική δράση *in vivo*. Η διενογέστη δεν έχει σημαντική ανδρογονική, αλατοκορτικοειδική ή γλυκοκορτικοειδική δράση *in vivo*.

Η διενογέστη επιδρά στην ενδομητρίωση μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή οιστραδιόλης, καταστέλλοντας έτσι τις τροφικές επιδράσεις της οιστραδιόλης τόσο στο μη έκτοπο όσο και στο έκτοπο ενδομήτριο. Όταν χορηγείται συνεχώς, η διενογέστη οδηγεί σε υποοιστρογονικό, υπεργεσταγονικό ενδοκρινικό περιβάλλον, προκαλώντας αρχική φθαρτοποίηση του ιστού του ενδομητρίου ακολουθούμενη από ατροφία των βλαβών ενδομητρίωσης.

Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα:

Η ανωτερότητα του Visannette® έναντι εικονικού φαρμάκου καταδείχθηκε σε μια μελέτη διάρκειας 3 μηνών στην οποία συμπεριλήφθηκαν 198 ασθενείς με ενδομητρίωση. Ο σχετιζόμενος με την ενδομητρίωση

πυελικός πόνος μετρήθηκε σε μια οπτική αναλογική κλίμακα (0-100 mm). Μετά από 3 μήνες θεραπείας με το Visannette[®], καταδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($\Delta = 12,3 \text{ mm}$, 95%CI: 6,4-18,1, $p < 0,0001$) καθώς και μια κλινικά σημαντική μείωση του πόνου σε σύγκριση με τη μέτρηση αναφοράς (μέση μείωση = $27,4 \text{ mm} \pm 22,9$).

Μετά από 3 μήνες θεραπείας, επετεύχθη μείωση του σχετιζόμενου με την ενδομητρίωση πυελικού πόνου κατά 50% ή περισσότερο, χωρίς σημαντική αύξηση των συνοδών αναλγητικών φαρμάκων, στο 37,3% των ασθενών που έπαιρναν Visannette[®] (εικονικό φάρμακο: 19,8%). Επετεύχθη μείωση του σχετιζόμενου με την ενδομητρίωση πυελικού πόνου κατά 75% ή περισσότερο, χωρίς σημαντική αύξηση των συνοδών αναλγητικών φαρμάκων, στο 18,6% των ασθενών που έπαιρναν Visannette[®] (εικονικό φάρμακο: 7,3%).

Η open-label φάση (φάση γνωστοποιημένου φαρμάκου) που ακολούθησε σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη υπέδειξε συνεχιζόμενη βελτίωση του σχετιζόμενου με την ενδομητρίωση πυελικού πόνου για διάρκεια θεραπείας έως και 15 μηνών.

Τα ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο αποτελέσματα υποστηρίχθηκαν από τα αποτελέσματα που ελήφθησαν σε μια ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 6 μηνών, έναντι ενός GnRH αγωνιστή, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 252 ασθενείς με ενδομητρίωση.

Τρεις μελέτες, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 252 ασθενείς οι οποίες έλαβαν ημερήσια δόση 2 mg διενογέστης, κατέδειξαν ουσιαστική μείωση των βλαβών ενδομητρίωσης μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Σε μια μικρή μελέτη ($n=8$ ανά ομάδα δόσης), ημερήσια δόση 1 mg διενογέστης καταδείχθηκε ότι επάγει μη ωοθυλακιορρηκτική κατάσταση μετά από 1 μήνα θεραπείας. Το Visannette[®] δεν έχει ελεγχθεί για αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα σε ευρύτερες μελέτες.

Δεδομένα για την ασφάλεια:

Τα ενδογενή επίπεδα οιστρογόνου καταστέλλονται μετρίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Visannette[®].

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια δεδομένα για την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο καταγμάτων σε χρήστριες του Visannette[®]. Η οστική πυκνότητα αξιολογήθηκε σε 21 ασθενείς πριν και μετά τους 6 μήνες θεραπείας με Visannette[®] και δεν παρατηρήθηκε μείωση της μέσης οστικής πυκνότητας. Σε 29 ασθενείς υπό θεραπεία με οξική λευπρορελίνη, παρατηρήθηκε μέση μείωση $4,04\% \pm 4,84\%$ μετά από την ίδια περίοδο (Δ μεταξύ ομάδων = $4,29\%$, 95%CI: 1,93-6,66, $p < 0,0003$).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις μέσες τιμές των τυπικών εργαστηριακών παραμέτρων (συμπεριλαμβανομένων αιματολογικών, χημείας αίματος, ηπατικών ενζύμων, λιπιδίων και HbA1C) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Visannette[®] για έως και 15 μήνες ($n=168$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Απορρόφηση

Η από του στόματος χορηγούμενη διενογέστη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως. Μέγιστες συγκεντρώσεις ορού 47 ng/ml επιτυγχάνονται περίπου 1,5 ώρα μετά από εφάπαξ κατάποση. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 91%. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διενογέστης είναι ανάλογες της δόσης εντός του εύρους δοσολογίας 1-8 mg.

- Κατανομή

Η διενογέστη συνδέεται με τη λευκωματίνη ορού και δεν συνδέεται με τη σφαιρίνη δέσμευσης των ορμονών του φύλλου (SHBG) ή με τη σφαιρίνη δέσμευσης κορτικοειδών (CBG). 10% της ολικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό είναι παρόν ως ελεύθερο στεροειδές, 90% συνδέεται μη ειδικά με τη λευκωματίνη.

Ο εμφανής όγκος κατανομής (V_d/F) της διενογέστης είναι 40 l.

- Μεταβολισμός

Η διενογέστη μεταβολίζεται πλήρως μέσω των γνωστών οδών μεταβολισμού στεροειδών, με δημιουργία ενδοκρινολογικά κυρίως αδρανών μεταβολιτών. Με βάση μελέτες *in vitro* και *in vivo*, το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της διενογέστης. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται πολύ γρήγορα, έτσι ώστε στο πλάσμα η αμετάβλητη διενογέστη να αποτελεί το κύριο κλάσμα.

Ο μεταβολικός ρυθμός κάθαρσης από τον ορό Cl/F είναι 64 ml/min.

- Απέκκριση

Τα επίπεδα διενογέστης στον ορό μειώνονται σε δύο φάσεις. Η τελική φάση διάθεσης χαρακτηρίζεται από ημίσεια ζωή περίπου 9-10 ωρών. Η διενογέστη απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών, οι οποίοι απεκκρίνονται μέσω των ούρων και των κοπράνων σε αναλογία 3:1 μετά την από του στόματος χορήγηση 0,1 mg/kg. Η ημίσεια ζωή απέκκρισης μεταβολιτών μέσω των ούρων είναι 14 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, περίπου 86% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται εντός 6 ημερών, με το μεγαλύτερο μέρος να απεκκρίνεται εντός των πρώτων 24 ωρών, κυρίως μέσω των ούρων.

- Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διενογέστης δεν επηρεάζονται από τα επίπεδα της SHBG. Μετά την ημερήσια κατάποση, τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό αυξάνονται περίπου κατά 1,24 φορές, φθάνοντας σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης μετά από 4 ημέρες θεραπείας. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διενογέστης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Visannette® μπορούν να προβλεφθούν από τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μεμονωμένης δόσης.

- Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές ομάδες ασθενών

Το Visannette® δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Το Visannette® δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα στεροειδή του φύλου μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κροσποβιδόνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άμυλο πατάτας
Ρονιδόνη Κ 25
Ταλκ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία περιέχονται σε συσκευασίες κυψέλης που αποτελούνται από πράσινες διαφανείς μεμβράνες κατασκευασμένες από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) και μεταλλικά φύλλα κατασκευασμένα από αλουμίνιο (η ματ πλευρά σφραγίζεται με θερμότητα).

Μεγέθη συσκευασίας:
28, 84 και 168 δισκία

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20
15125
Μαρούσι, Αθήνα
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6187500
Τηλ. χωρίς χρέωση: 800 11 30 900
Fax: +30 210 6187522

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο
Novagem Ltd
Τηλ. +357 22747747

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 75707/8-11-2010

ΚΥΠΡΟΣ: 20744

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 8-11-2010

ΚΥΠΡΟΣ: 6-8-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Δεκέμβριος 2009