

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Visanne 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2 mg dienogest.

Hjelpestoffer med kjent effekt: hver tablett inneholder 62,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til off-white, runde, flate, tabletter med avskrådd kant og preget med "B" på den ene siden, 7 mm i diameter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til behandling av endometriose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte:

Til oral bruk.

Dosering:

1 tablett daglig, uten opphold, helst til samme tid hver dag og med litt væske etter behov. Tabletten kan tas sammen med eller uten mat.

Tablettene skal tas uten opphold, uavhengig av vaginal blødning. Når man er ferdig med en pakning, begynner man på den neste uten opphold.

Behandlingen kan igangsettes på hvilken som helst dag i menstruasjonssyklusen.

Enhver hormonell prevensjon må seponeres før igangsetting av behandling med Visanne. Dersom prevensjon er nødvendig skal ikke-hormonelle prevensjonsmetoder benyttes (f.eks. barrieremetode).

Håndtering av glemte tabletter:

Effekten av Visanne kan bli redusert dersom man glemmer å ta tabletter, ved oppkast og/eller diaré (dersom dette inntreffer 3-4 timer etter inntak av tabletten). Hvis en eller flere tabletter glemmes skal kvinnen ta én tablett så snart hun husker det, og fortsette med behandlingen neste dag til vanlig tid. Dersom tabletten ikke absorberes på grunn av oppkast eller diaré skal kvinnen ta en ny tablett.

Tilleggsinformasjon om spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon:

Visanne er ikke indisert til barn før menarke.

Sikkerhet og effekt av Visanne ble undersøkt i en 12-måneders, ukontrollert klinisk studie med 111 unge kvinner (12 til <18 år) med klinisk mistenkt eller bekreftet endometriose (se pkt. 4.4 og 5.1).

Geriatrisk populasjon:

Det er ingen relevant indikasjon for bruk av Visanne hos eldre.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Visanne er kontraindisert hos pasienter som har eller tidligere har hatt alvorlig leversykdom (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Det foreligger ingen data som indikerer at dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Visanne skal ikke brukes hvis noen av tilstandene nedenfor er til stede. Informasjonen er hentet fra opplysninger om andre legemidler som kun inneholder progesteron. Hvis noen av tilstandene skulle oppstå under bruk av Visanne, skal behandlingen seponeres umiddelbart.

- aktiv venøs tromboembolisme
- nåværende eller tidligere arteriell og kardiovaskulær sykdom (f.eks. myokardinfarkt, cerebrovaskulær hendelse, iskemisk hjertesykdom)
- diabetes mellitus med vaskulære risikofaktorer
- tidligere eller eksisterende alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke har normalisert seg
- tidligere eller eksisterende levertumorer (benigne eller maligne)
- kjente eller mistenkte kjønnsormonavhengige maligniteter
- udiagnostisert vaginalblødning
- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Siden Visanne er et legemiddel som kun inneholder progestogen, antas advarsler og forsiktighetsregler som gjelder andre preparater som kun inneholder progestogen også å gjelde Visanne, selv om ikke alle advarsler og forsiktighetsregler nedenfor er basert på funn i kliniske studier med Visanne.

Dersom noen av tilstandene/risikofaktorene nevnt nedenfor er til stede eller forverres, bør en individuell nytte/risikoanalyse gjennomføres før behandling med Visanne igangsettes eller gjenopptas.

- Alvorlig uterin blødning

Uterin blødning kan forverres ved bruk av Visanne, f.eks. hos kvinner med adenomyosis uteri eller uterin leiomyom. Dersom blødningen er kraftig og vedvarer over tid kan dette føre til anemi (alvorlig i noen tilfeller). Ved anemi bør seponering av Visanne vurderes.

- Endring i blødningsmønsteret

De fleste av pasientene som behandles med Visanne får endret blødningsmønster (se pkt. 4.8).

- Sirkulasjonsforstyrrelser

Epidemiologiske studier gir liten støtte for en sammenheng mellom preparater som kun inneholder progestogen, og økt risiko for myokardinfarkt eller cerebral tromboembolisme. Risikoen for kardiovaskulære og cerebrale hendelser er heller relatert til økt alder, hypertensjon og røyking. Hos kvinner med hypertensjon er risikoen for slag potensielt noe høyere ved bruk av preparater som kun inneholder progestogen.

Selv om funnene ikke er statistisk signifikante, indikerer noen studier økt risiko for venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeembolisme) ved bruk av preparater som kun inneholder progestogen. Alment kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE) inkluderer positiv familiehistorie eller personlig sykehistorie (VTE hos søsken eller foreldre i relativt ung alder), alder, fedme, langvarig immobilisering, omfattende kirurgi eller alvorlig traume. Ved langvarig immobilisering er det anbefalt å seponere Visanne (ved elektiv kirurgi minst fire uker før inngrep) og ikke gjenoppta behandlingen før to uker etter en fullstendig rehabilitering.

Økt risiko for tromboembolisme i puerperium må vurderes.

Behandlingen skal stanses umiddelbart ved symptomer på eller mistanke om arteriell eller venøs trombotisk hendelse.

- Tumorer

I en metaanalyse av 54 epidemiologiske studier ble det rapportert om svak økning i relativ risiko (RR = 1,24) for diagnostisering av brystkreft hos kvinner som brukte orale prevensjonsmidler, fortrinnsvis preparater som inneholder både østrogen og progestogen. Den forhøyede risikoen reduseres gradvis i løpet av en tiårs-periode etter avsluttet behandling med orale kombinasjonspreparater. Da brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er det forhøyede antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjonspreparater lite i forhold til den totale risikoen for brystkreft. Risikoen for å få diagnosen brystkreft ved bruk av preparater som kun inneholder progestogen kan være omtrent like stor som ved bruk av kombinasjonspreparater. For preparater som kun inneholder progestogen, er funnene imidlertid basert på en mye mindre brukerpopulasjon og er dermed ikke så sikre som for kombinasjonspreparater. Disse studiene påviser ingen årsakssammenheng. Mønsteret med økt risiko kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av orale prevensjonsmidler, de biologiske effektene av orale prevensjonsmidler eller en kombinasjon av disse faktorene. Brystkreft diagnostisert hos kvinner som bruker orale prevensjonsmidler har en tendens til å være mindre klinisk fremskredne enn krefttilfellene hos kvinner som aldri har brukt orale prevensjonsmidler.

I sjeldne tilfeller er det observert forekomst av benigne levertumorer, og enda sjeldnere maligne levertumorer etter bruk av hormonelle substanser slik som den Visanne inneholder. I enkelttilfeller har disse tumorene ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Ved sterk smerte i øvre del av buken, leverforstørrelse eller tegn på intra-abdominal blødning hos kvinner som bruker Visanne, bør levertumor vurderes som differensialdiagnose.

- Osteoporose

Endringer i beinmineraltetthet (BMD)

Bruk av Visanne hos ungdom (12 til <18 år) i løpet av en 12-måneders behandlingsperiode ble forbundet med redusert BMD i lumbalcolumna (L2-L4). Gjennomsnittlig relativ endring i BMD fra baseline til avsluttet behandling var -1,2 % i området -6 % til 5 % (KI 95 %: -1,70 % til -0,78 %, n=103). Oppfølgende måling utført 6 måneder etter avsluttet behandling hos en undergruppe med reduserte BMD-verdier, viste tendenser til bedring. (Gjennomsnittlig relativ endring fra baseline: -2,3 % ved avsluttet behandling og -0,6 % 6 måneder etter avsluttet behandling i området -9 % til 6 % (KI 95 %: -1,20 % til 0,06 % (n=60)).

Tap av BMD kan være et problem spesielt når det skjer i ungdomstiden og i tidlig voksenliv, en periode som er kritisk med hensyn til dannelse av knokler/bein. Det er ukjent om redusert BMD i denne populasjonen vil redusere maksimal beinmasse og øke risikoen for frakturer senere i livet (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos pasienter med økt risiko for osteoporose bør en nøye nytte/risikovurdering foretas før behandling med Visanne igangsettes, da endogene østrogennivåer er moderat redusert under behandling med Visanne (se pkt. 5.1).

Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D, uavhengig om det stammer fra dietten eller fra kosttilskudd, er viktig for beinhelsen hos kvinner i alle aldre.

- Annet

Pasienter som tidligere har hatt depresjoner bør observeres nøye og legemidlet bør seponeres dersom depresjonen vender tilbake i alvorlig grad.

Dienogest synes vanligvis ikke å påvirke blodtrykket hos normotensive kvinner. Men dersom en klinisk signifikant hypertensjon utvikles ved bruk av Visanne, er det anbefalt å seponere Visanne og å behandle hypertensjonen.

Tilbakevending av kolestatisk gulsott og/eller pruritus som oppsto første gang under svangerskap eller tidligere bruk av kjønnssteroider, krever seponering av Visanne.

Dienogest kan ha en liten effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse. Kvinnelige diabetikere, særlig kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes, skal overvåkes nøye under bruk av Visanne.

Kloasme kan av og til forekomme, særlig hos kvinner med tidligere kloasme under graviditet. Kvinner med tendens til kloasme bør unngå eksponering for sol eller ultrafiolett stråling under behandling med Visanne.

Det er mer sannsynlig at det oppstår ektopiske graviditeter hos brukere av preparater som kun inneholder progestogen enn hos brukere av kombinasjonspreparater. Hos kvinner med ekstrauterin graviditet i sykehistorien eller problemer med egglederfunksjonen, skal Visanne derfor kun brukes etter grundig vurdering av fordelene og ulempene ved behandling.

Vedvarende ovariefollikler (også kalt funksjonelle ovarialcyster) kan oppstå ved bruk av Visanne. De fleste av disse cystene er asymptomatiske, men noen kan være ledsaget av bekkenmerter.

- Laktose

Hver tablett Visanne inneholder 62,8 mg laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-/galaktosemalabsorpsjon, bør ta hensyn til dette innholdet av laktose i Visanne.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivingsinformasjonen for andre legemidler som gis samtidig bør konsulteres for å avdekke mulige interaksjoner.

- Andre legemidlers effekt på Visanne

Progestogener inkludert dienogest metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450 3A4-systemet (CYP3A4) som finnes både i tarm-mukosa og i leveren. Derfor kan induktorer eller hemmere av CYP3A4 påvirke metabolismen av progestogen.

Økt clearance av kjønns hormoner som følge av enzyminduksjon kan redusere den terapeutiske effekten av Visanne og føre til bivirkninger, f.eks. endringer i den uterine blødningsprofil.

Nedsatt clearance av kjønns hormoner som følge av enzymhemming kan øke eksponeringen for dienogest og føre til bivirkninger.

- Substanser som øker clearance av kjønns hormoner (svekker effekten ved enzyminduksjon), f.eks.:

Fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin og mulig også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon observeres vanligvis i løpet av få uker. Etter avsluttet behandling kan enzyminduksjon vedvare i ca. 4 uker.

Effekten av CYP 3A4-induktoren rifampicin ble undersøkt hos friske postmenopausale kvinner. Samtidig administrering av rifampicin med østradiolvalerat/dienogest-tabletter førte til en signifikant reduksjon i steady state-konsentrasjon og systemisk eksponering av dienogest og østradiol. Systemisk eksponering av dienogest og østradiol ved steady state målt ved AUC (0-24 timer) ble redusert med henholdsvis 83 % og 44 %.

- Substanser med ulike effekter på clearance av kjønns hormoner

Plasmakonsentrasjonen til progestin kan være økt eller redusert ved samtidig administrering av kjønns hormoner og flere kombinasjoner av HIV/proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere, inkludert samtidig bruk av HCV-hemmere. I noen tilfeller kan nettoeffekten av disse endringene være klinisk relevant.

- Substanser som reduserer clearance av kjønns hormoner (enzymhemmere)

Dienogest er et substrat for cytokrom P450 (CYP) 3A4.

Den kliniske relevansen av potensielle enzymhemmere er per i dag ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-enzymhemmere kan øke plasmakonsentrasjonene av dienogest.

Samtidig administrering med den sterke CYP3A4-enzymhemmeren ketokonazol førte til en 2,9 ganger økning i AUC (0-24 timer) for dienogest ved steady state. Ved samtidig administrering med den moderate hemmeren erytromycin var AUC (0-24 timer) for dienogest ved steady state økt med 1,6 ganger.

- Effekten av Visanne på andre legemidler

Basert på *in-vitro* inhiberingsstudier er en klinisk relevant interaksjon mellom dienogest og cytokrom P450-enzym-mediert metabolisme av andre legemidler lite sannsynlig.

- Interaksjon med mat

Biotilgjengeligheten av Visanne påvirkes ikke ved inntak av et standardisert måltid med høyt fettinnhold.

- Laboratorietester

Bruk av progestogener kan påvirke resultatene av visse laboratorietester inkludert biokjemiske parametre for lever-, tyreoida-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-) proteiner, (f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoproteinfraksjoner), parametre for karbohydratmetabolisme og parametre for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor normalområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av dienogest hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Visanne skal ikke gis under graviditet fordi det ikke er nødvendig å behandle endometriose under graviditet.

Amming

Behandling med Visanne anbefales ikke under amming.

Det er ukjent om dienogest blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Data fra dyrestudier har vist at dienogest utskilles i melken hos rotter.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Visanne skal avsluttes.

Fertilitet

Tilgjengelige data viser at ovulasjonen hemmes hos de fleste pasientene under behandling med Visanne. Visanne er imidlertid ikke et prevensjonsmiddel.

Dersom det er behov for prevensjon, skal en ikke-hormonell metode brukes (se pkt. 4.2).

Tilgjengelige data viser at menstruasjonssyklus vil være tilbake til det normale innen 2 måneder etter avsluttet behandling med Visanne.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemiddel som inneholder dienogest er ikke sett å ha effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er presentert i henhold til MedDRA.

Det mest passende MedDRA-uttrykket brukes til å beskrive en bestemt reaksjon og dens synonymer og relaterte tilstander.

Bivirkninger forekommer hyppigere i de første månedene etter behandlingsstart, og avtar ved fortsatt behandling. Det kan oppstå endringer i blødningsmønster, f.eks. sporblødninger, uregelmessige blødninger eller amenoré. Følgende bivirkninger er rapportert hos brukere av Visanne. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med Visanne er hodepine (9,0 %), ubehag i brystet (5,4 %), nedstemthet (5,1 %) og akne (5,1 %).

I tillegg opplever de fleste pasientene som behandles med Visanne endringer i blødningsmønsteret. Blødningsmønstre ble vurdert systematisk ved å bruke pasientenes dagbøker og analysert vha. WHO's 90-dagers referanseperiode-metode. I løpet av de første 90 dagene med behandling med Visanne ble følgende blødningsmønstre observert (n=290, 100 %): Amenore (1,7 %), sjeldne blødninger (27,2 %), hyppige blødninger (13,4 %), uregelmessige blødninger (35,2 %), forlenget blødning (38,3 %), normal blødning, dvs. ingen av nevnte kategorier (19,7 %). I løpet av den fjerde referanseperioden ble følgende blødningsmønstre observert (n=149, 100 %): Amenore (28,2 %), sjeldne blødninger (24,2 %), hyppige blødninger (2,7 %), uregelmessige blødninger (21,5 %), langvarig blødning (4,0 %), normal blødning, dvs. ingen av nevnte kategorier (22,8 %). Endringer i blødningsmønsteret ble kun av og til rapportert som bivirkning av pasientene (se bivirkningstabellen).

I tabellen under er bivirkningene som er rapportert ved bruk av Visanne oppsummert, klassifisert etter MedDRAs organsklassesystem (MedDRA SOCs). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende frekvens. Frekvensene er definert som: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Frekvensene er basert på samlede data fra 4 kliniske studier som inkluderer 332 pasienter (100 %).

Tabell 1, bivirkninger, klinisk fase III-studier, N= 332

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vektøkning	vektreduksjon økt appetitt
Psykiatriske lidelser	nedstemthet søvnforstyrrelse nervøsitet tap av libido humørendringer	angst depresjon humørsvingninger
Nevrologiske sykdommer	hodepine migrene	ubalanse i det autonome nervesystemet konsentrasjonsvansker
Øyesykdommer		tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint		tinnitus
Hjertesykdommer		uspesifikke sirkulatoriske lidelser palpitasjoner
Karsykdommer		hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné
Gastrointestinale sykdommer	kvalme magesmerter flatulens abdominal distensjon oppkast	diaré obstipasjon abdominalt ubehag gastrointestinal inflammasjon gingivitt

Organklasser (MedDRA)	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	akne alopesi	tørr hud hyperhidrose pruritus hirsutisme onychoclasia flass dermatitt unormal hårvekst fotosensitivitetsreaksjon pigmentforstyrrelser
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	ryggsmerter	skjelettsmerter muskelspasmer smerter i ekstremiteter tyngdefølelse i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier		urinveisinfeksjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	ubehag i brystet ovariecyster hetetokter uterin/vaginal blødning inkludert sporblødninger	vaginal candidiasis vulvovaginal tørrhet genital utflod bekkensmerter atrofisk vulvovaginitt brystknuter fibrocystisk brystsykdom indurasjon i bryst
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteniske tilstander irritabilitet	ødem

Redusert beinmineralitet (BMD)

BMD ble målt hos 103 deltakere i en ukontrollert klinisk studie med 111 unge kvinner (12 til <18 år) som ble behandlet med Visanne. Cirka 72 % av deltakerne i studien fikk en redusert BMD i lumbalcolumna (L2-L4) etter 12 måneders bruk (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt toksisitet-studier med dienogest indikerte ikke noen fare for akutte bivirkninger ved utilsiktet inntak av mange ganger daglig terapeutisk dose. Det finnes ingen spesifikk antidot. Daglig inntak av 20-30 mg dienogest (10-15 ganger høyere dose enn i Visanne) over 24 ukers bruk ble svært godt tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: progestogener; ATC-kode: G03DB08

Dienogest er et nortestosteronderivat uten androgen aktivitet, men heller antiandrogen aktivitet som tilsvarer ca. en tredjedel av den cyproteronacetat har. Dienogest binder seg til uterine progesteronreseptorer med kun 10 % av den relative affinitet for progesteron. Til tross for den lave affiniteten for progesteronreseptorer, har dienogest en sterk progestogen effekt *in vivo*. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Dienogest virker på endometriose ved å redusere endogen produksjon av østradiol og dermed undertrykke de trofiske effektene av østradiol på både det eutopiske og ektopiske endometriet. Ved vedvarende behandling med dienogest oppstår et hypoøstrogen, hypergestagent endokrint miljø som fører til en decidualisering av endometrievevet etterfulgt av atrofi av endometriske lesjoner.

Data vedrørende effekt:

Visanne viste bedre effekt enn placebo i en 3-måneders studie med 198 pasienter med endometriose. Bekkensmerter assosiert med endometriose ble målt vha. en Visual Analog Skala (0-100 mm). Etter 3 måneders behandling med Visanne ble det sett en statistisk signifikant reduksjon i smertene sammenlignet med placebo ($\Delta=12,3$ mm, 95 % KI: 6,4-18,1, $p<0,0001$) og klinisk signifikant reduksjon i smertene (gjennomsnittlig reduksjon= $27,4$ mm $\pm$ 22,9) sammenlignet med behandlingsstart.

Etter 3 måneders behandling opplevde 37,3 % av pasientene som fikk Visanne en reduksjon på 50 % eller mer av bekkensmerter forbundet med endometriose uten relevant økning i samtidig inntak av smertestillende legemidler (placebo 19,8 %). 18,6 % av pasientene som fikk Visanne opplevde en reduksjon på 75 % eller mer av bekkensmerter forbundet med endometriose uten relevant økning i samtidig inntak av smertestillende legemidler (placebo 7,3 %).

Den åpne oppfølgingsstudien til denne placebokontrollerte studien viste fortsatt forbedring av bekkensmerter assosiert med endometriose i en behandlingsperiode på opptil 15 måneder.

Resultatene fra den placebokontrollerte studien ble underbygget av resultatene fra en 6 måneders aktiv kontrollert studie versus en GnRH-agonist som inkluderte 252 pasienter med endometriose.

Tre studier som inkluderte 252 pasienter som fikk en daglig dose dienogest på 2 mg viste en markant reduksjon i endometrie-lesjoner etter 6 måneders behandling.

I en liten studie (n=8 per dosegruppe) fører en daglig dose på 1 mg dienogest til anovulasjon etter 1 måneds behandling. Visanne er ikke undersøkt for antikonsepsjonseffekt i større studier.

Data vedrørende sikkerhet:

Endogene østrogennivåer blir moderat redusert under behandling med Visanne.

Per dags dato er langtidsdata vedrørende beinmineraltetthet (BMD) og risiko for fraktur hos brukere av Visanne ikke tilgjengelige. BMD ble vurdert hos 21 voksne pasienter før og etter 6 måneders behandling med Visanne og ingen reduksjon i gjennomsnittlig BMD ble observert.

Hos 29 pasienter som fikk behandling med leuprorelinacetat (LA) ble det observert en gjennomsnittlig reduksjon på 4,04 % $\pm$ 4,84 etter samme periode (Δ mellom gruppene = 4,29 %, 95 % KI: 1,93-6,66, $p < 0,0003$).

Ingen signifikante endringer i gjennomsnittverdier ved vanlige laboratorieparametre (inkludert hematologi, klinisk kjemi, leverenzymmer, lipider eller HbA1C) ble observert under behandling med Visanne i opptil 15 måneder (n=168).

Sikkerhet hos ungdom

Sikkerhet for Visanne med hensyn til BMD ble undersøkt i en 12-måneders, ukontrollert klinisk studie med 111 unge kvinner (12 til <18 år) med klinisk mistenkt eller bekreftet endometriose. Måling av BMD hos 103 pasienter ga en gjennomsnittlig relativ endring i BMD i lumbalcolumna (L2-L4) fra baseline på -1,2 %. En oppfølgende måling ble utført 6 måneder etter avsluttet behandling hos en undergruppe med reduserte verdier for BMD. Denne målingen viste en økning i BMD til -0,6 %.

Sikkerhet ved langtidsbruk

En langvarig observasjonsstudie med aktiv oppfølging utført etter markedsføring, undersøkte insidensen av første tegn på eller forverring av klinisk relevant depresjon og første tegn på anemi. Totalt ble 27 840 kvinner som nylig hadde fått forskrevet hormonell behandling for endometriose inkludert i studien og fulgt opp i opptil 7 år.

Totalt startet 3023 kvinner behandling med 2 mg dienogest og 3371 pasienter startet behandling med andre godkjente legemidler for endometriose. Total justert hasardratio ved første tegn på anemi var 1,1 (95 % KI: 0,4 – 2,6) ved sammenligning av pasienter som fikk dienogest og pasienter som fikk andre godkjente legemidler for endometriose. Justert hasardratio for risiko for depresjon var 1,8 (95 % KI: 0,3-9,4) ved å sammenligne bruk av dienogest og andre godkjente legemidler for endometriose. En liten økt risiko for depresjon ved bruk av dienogest kunne ikke utelukkes sammenlignet med bruk av andre godkjente legemidler for endometriose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

- Absorpsjon

Oralt administrert dienogest absorberes raskt og så godt som fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon på 47 nanogram/ml oppnås ca. 1,5 timer etter et enkelt inntak. Biotilgjengeligheten er ca. 91 %. Farmakokinetikken til dienogest er proporsjonal med dosen innenfor 1-8 mg.

- Distribusjon

Dienogest er bundet til serumalbumin og bindes ikke til kjønns hormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). 10 % av total serumkonsentrasjonen er frie steroider, mens 90 % er ikke-spesifikt bundet til albumin.

Dienogests tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) er 40 liter.

- Biotransformasjon

Dienogest metaboliseres fullstendig via kjente trinn i steroid-metabolismen, med dannelselse av endokrinologisk hovedsakelig inaktive metabolitter. Basert på *in vitro* og *in vivo* studier er CYP3A4

det viktigste enzymet for metabolisering av dienogest. Metabolittene utskilles svært raskt slik at uendret dienogest er den dominerende fraksjonen i humant plasma.

Metabolsk clearance fra serum, Cl/F, er 64 ml/minutt.

- Eliminasjon

Serumnivået av dienogest avtar i to faser. Den terminale disposisjonsfasen er karakterisert ved en halveringstid på ca. 9-10 timer. Dienogest utskilles i form av metabolitter som utskilles i urin og feces i et forhold på ca. 3:1 etter oral administrering av 0,1 mg/kg. Halveringstiden til metabolitter i urinen er 14 timer. Etter oral administrering utskilles ca. 86 % av dosen i løpet av 6 dager. Størstedelen av dette skiller ut i løpet av de første 24 timer, hovedsakelig via urin.

- Steady state

Farmakokinetikken til dienogest påvirkes ikke av SHBG-nivåene. Etter daglig inntak øker serumnivåene ca. 1,24 ganger til de når steady state etter 4 dagers behandling. Farmakokinetikken til dienogest etter gjentatt administrering av Visanne gjenspeiler farmakokinetikken etter en enkelt dose.

- Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Visanne er ikke undersøkt spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Visanne er ikke undersøkt spesielt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksitet. Men det må tas med i betraktningen at kjønnssteroider kan fremme vekst av visse typer hormonavhengig vev og tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Krysspovidon
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Potetstivelse
Povidon K 25
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tabletter leveres i blisterpakninger av grønn transparent film laget av polyvinylklorid (PVC) belagt med polyvinylidenklorid (PVDC) og aluminiumsfolie, den matte siden kan forsegles.

Pakningsstørrelser:

28, 84 og 168 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6487

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.2010

Dato for siste fornyelse: 31.03.2014

10. OPPDATERINGSDATO

25.05.2020