

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 väheste 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.

Puuduvad andmed üle 15 kuu kestva endometrioosi ravi kohta Visannette'ga.

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 ei ole neidudel (menarhest kuni 18-eluaastani) veel kindlaks tehtud.

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 südameveresoonkonna 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 kasvaja.
- 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 andud 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 infarktiriski 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 taas alustada 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 kasvaja 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*

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

- *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 kestab 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, kelle 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. Päriliku harvaesineva galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad arvestama Visannette's sisalduva laktoosikogusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed Visannette'le

Ensüümi indutseerijad või inhibiitorid (CYP3A4)

Progestageeni (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 induksioonist 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.

Ensüüme indutseerivate omadustega ained

Koostoimed võivad tekkida ravimite (nt fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin ja võimalik, et ka oksarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin, nevirapiin ning tooted, mis sisaldavad harilikku naistepuna (*Hypericum perforatum*)) vahel, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme (nt tsütokroom P450 ensüümid), mistõttu võib suguhormoonide kliirens suurened.

Maksimaalne ensümaalne induksioon ei avaldu tavaliselt 2...3 nädala vältel, kuid võib kesta seejärel vähemalt neli nädalat pärast ravi lõpetamist.

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

Ensüüme inhibeerivate omadustega ained

Tuntud CYP3A4 inhibiitorid, nagu asooli tüüpi seenevastased ained (nt ketokonasool, itrakonasool, flukonasool), tsimetidiin, verapamiil, makroliidid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin ja roksitromütsiin), diltiaseem, proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir, nelfinaviir), antidepressandid (nt nefasodoon, fluvoksamiin, fluoksetiin) ja greibimahl võivad suurendada progestageenide plasmasisaldust ning põhjustada kõrvaltoimeid.

CYP3A4 inhibiitorite (ketokonasool, erütromütsiin) toime uuringus östradioolvaleraadi/dienogesti kombinatsioonile, suurenes dienogesti tasakaalukontsentratsioon plasmas. Manustamine koos tugeva inhibiitori ketokonasooliga põhjustas dienogesti püsikontsentratsiooni $AUC_{(0...24\text{ h})}$ 186% suurenemise. Manustatuna koos mõõduka inhibiitori erütromütsiiniga, tõusis dienogesti püsikontsentratsiooni $AUC_{(0...24\text{ h})}$ 62% võrra.

Nende toimete kliiniline tähtsus on siiani teadmata.

Dienogesti toimed teistele ravimitele

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

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

Koostoime toiduga

Standardiseeritud suure rasvasisaldusega toidukord ei mõjutanud Visannette biosaadavust.

Laboratoorsed analüüsid

Progestageenide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides 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 analüüsides 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 endometrioosi 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

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düspnoe
Seedetrakti häired	iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, pingetunne kõhupiirkonnas, oksendamine	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
Lihaskoe 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, vaagna valu, atroofiline vulvovaginiit, tükid rindades, fibrotsüstiline rinnahaigus, tihkestumus rindades
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenilised seisundid, ärrituvus	ödeem

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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 progesteroonireseptoriga ainult 10% suhtelise afiinsusega (võrrelduna progesterooniga). Vaatamata madalale afiinsusele progesteroonireseptori suhtes on dienogestil *in vivo* tugev progestageenne toime. Dienogestil ei ole *in vivo* märkmisväärsed androgeenset, mineralokortikoidset ega glükokortikoidset toimet.

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

Andmed efektiivsuse kohta

Visannette paremus võrreldes platseeboga ilmnes 3-kuulises uuringus, mis hõlmas 198 endometrioosiga patsienti. Endometrioosiga 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 endometrioosiga seotud vaagnavalu 50% või rohkem ilma samaaegselt kasutatava valuvaigisti annuse suurendamiseta 37,3%-l Visannette saaval patsiendil (platseebo: 19,8%); endometrioosiga 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, ilmnes patsientidel kuue ravikuu järgselt endometrioosikollete oluline vähenemine.

Väikeses uuringus ($n=8$ annuserühma kohta), kus ööpäevaseks annuseks oli 1 mg dienogesti, ilmnes anovulatoorse seisundi tekkimine pärast ühte ravikuud. 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 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; $p < 0,0003$).

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

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 hormoon tundlike 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 Kõlblikkusaeg

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 Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
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

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014