

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Visanne 2 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 2 mg dienogestia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: jokainen tabletti sisältää 62,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, litteäsivuisia, viistoreunaisia tabletteja, joissa yhdellä puolella on merkintä "B" ja joiden halkaisija on 7 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Endometrioosin hoito.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

##### Antotapa

Suun kautta.

##### Annostus

Visanne-valmisteen annostus on yksi tabletti vuorokaudessa ilman taukoja, otetaan mieluiten joka päivä samaan aikaan riittävän nestemäärän kera. Tabletti voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Tabletteja on otettava jatkuvasti emätinverenvuodosta huolimatta. Kun pakkaus on tyhjentynyt, seuraava on aloitettava ilman keskeytystä.

Hoito voidaan aloittaa minä tahansa kuukautiskierron päivänä.

Hormonaalinen ehkäisy pitää lopettaa ennen Visanne-hoidon aloittamista. Jos ehkäisyä tarvitaan, pitää käyttää muita ei-hormonaalisia ehkäisykeinoja (esim. kondomia).

## Tablettien unohtaminen

Visanne-valmisteen teho voi vähentyä seuraavissa tapauksissa: tablettien otto unohtunut, oksentelu ja/tai ripuli (jos niitä esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisen jälkeen). Jos nainen on unohtanut ottaa yhden tai useamman tabletin, hänen pitää ottaa ainoastaan yksi tabletti niin pian kuin muistaa ja jatkaa hoitoa ottamalla seuraavana päivänä tablettinsa tavanomaiseen aikaan. Samoin tabletti, joka ei ole imeytynyt oksentelun tai ripulin vuoksi, pitää korvata yhdellä tabletilla.

## Lisätietoa erityisryhmistä

### Pediatriset potilaat

Visanne-valmistetta ei ole indisoitu lapsille ennen menarkea. Visanne-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin 12 kuukauden ajan kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 111 nuorta naista (12- < 18), joilla oli kliinisesti todettu tai epäilty endometrioosi (ks. kohta 4.4 ja 5.1)..

### Ikäkkäät potilaat

Visanne-valmisteella ei ole relevanttia käyttöaihetta vanhuksille.

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Visanne-valmisteen käyttö on kontraindisoitu potilailla, jotka sairastavat tai ovat aiemmin sairastaneet vaikeaa maksasairautta (ks. kohta 4.3)

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ei ole tietoja, jotka viittaisivat siihen, että annosta tarvitsisi säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## **4.3. Vasta-aiheet**

Visanne-valmistetta ei tule käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Nämä tilat on osittain johdettu tiedoista, jotka koskevat muita pelkkää progesteronia sisältäviä valmisteita. Jos jokin näistä tiloista ilmenee Visanne-valmisteen käytön aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi:

- aktiivinen laskimon tromboembolinen sairaus
- aiempi tai nykyinen sydän- ja/tai verisuonisairaus, (esim. sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtuma, iskeeminen sydänsairaus)
- diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palanneet normaaliksi
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt maksakasvain (hyvän- tai pahanlaatuinen)
- sukuhormoni-riippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Varoitukset

Koska Visanne-valmisteessa on vain progestiinia, voidaan olettaa, että pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyvät varoitukset ja varotoimet soveltuvat myös Visanne-valmisteen käyttöön, vaikka kaikki nämä varoitukset ja varotoimet eivät perustu Visannella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa saatuihin vastaavanlaisiin löydöksiin.

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä tai pahentuessa on tehtävä yksilöllinen riski-hyötyanalyysi ennen kuin Visanne-hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa.

Kaikkien hormonaalisten ehkäisykeinojen käyttö on lopetettava ennen Visanne-hoidon aloittamista. Jos ehkäisy on tarpeen, on käytettävä ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä (esim. kondomia).

##### Vakava verinen vuoto kohdusta

Verinen vuoto kohdusta, esimerkiksi naisilla, joilla on kohdun adenomyoosi tai leiomyooma, voi pahentua Visanne-valmisteen käytön myötä. Jos verenvuoto on voimakasta ja pitkään jatkuvaa, seurauksena saattaa olla anemia (joissakin tapauksissa vakava). Jos havaitaan anemiaa, on harkittava Visanne-hoidon keskeyttämistä.

##### Muutokset kuukautisvuodossa

Useimmat Visanne-hoitoa saavat naiset havaitsevat muutoksia kuukautisissaan (ks. kohta 4.8, haittavaikutukset).

##### Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisissa tutkimuksissa on löytynyt vain vähän näyttöä siitä, että pelkästään progestiinia sisältävien valmisteiden ja sydäninfarktin ja aivojen verisuonitukoksen (aivohalvauksen) suurentuneen riskin välillä olisi yhteys. Sydän- ja verisuoni- sekä aivotapahtumien riski liittyy enemmänkin ikääntymiseen, korkeaan verenpaineeseen ja tupakointiin. Naisilla, joilla on korkea verenpaine, pelkkää progestiinia sisältävät valmisteet saattavat hiukan lisätä aivohalvauksen riskiä.

Vaikka asia ei ole tilastollisesti merkitsevä, jotkut tutkimukset osoittavat, että laskimotukoksen (syvä laskimotukos, keuhkoembolia) riski saattaa olla hieman kohonnut pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttäjillä. Laskimotukoksen (laskimon tromboembolia, VTE) yleisesti tunnustettuihin riskitekijöihin kuuluvat positiivinen henkilökohtainen tai perhekohtainen anamneesi (laskimon tromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena), ikä, lihavuus, pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus tai trauma. Jos immobilisaatio on ollut pitkäaikainen, on suositeltavaa lopettaa Visanne-valmisteen käyttö (elektiivisen leikkauksen tapauksessa vähintään neljä viikkoa ennen leikkausta) ja aloittaa hoito uudelleen vasta kun potilas on ollut kaksi viikkoa täysin jalkeilla.

Tromboemboolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon.

Hoito on lopetettava heti, jos havaitaan oireita valtimon tai laskimon tromboottisesta tapahtumasta tai epäillään sellaista.

## Kasvaimet

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että niiden ehkäisytablettien käyttäjien, jotka käyttävät pääasiassa estrogeeni-progestiini-ainemisteita, suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin = 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpäriskien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Pelkästään progestiinia sisältäviä valmisteita käyttävillä rintasyöpädiagnoosin riski on mahdollisesti samaa suuruusluokkaa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä. Pelkästään progestiinia sisältäviä valmisteiden osalta näyttö perustuu kuitenkin paljon pienempään käyttäjämäärään eikä se siten ole yhtä vakuuttava kuin yhdistelmäehkäisytabletteja koskeva näyttö. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista ehkäisytablettien käyttäjillä, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Ehkäisytablettien käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja koskaan käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa sellaisten hormonaalisten aineiden, jota myös Visanne sisältää, käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun Visanne-valmisteen käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

## Osteoporoosi

Muutokset luun mineraalitiheydessä (BMD)

Visanne-valmisteen 12 kuukauden mittaiseen hoitajaksoon nuorilla (12–< 18-vuotiaat), liittyi luun mineraalitiheyden (BMD) pienenemistä lannerangan nikamissa (L2 – L4). Keskimääräinen relatiivinen muutos BMD-arvossa lähtötilanteesta hoidon päättymiseen oli -1,2 % vaihteluvälillä -6 % ja 5 % (IC 95 % : -1,70 % ja -0,78 %, n=103). Uudelleenmittaus 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä niillä koehenkilöillä, joilla BMD-arvo oli hoitajakson aikana alentunut, osoitti arvojen palautumista. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,3 % hoidon päättyessä ja -0,6 % 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaihteluvälillä -9 % ja 6 % (IC 95 % : -1,20 % ja 0,06 % (n=60)).

BMD-arvon pieneneminen on erityisen huolestuttavaa nuorilla ja varhaisaikuisilla, jolloin luiden kasvu on kriittisessä vaiheessa. Ei tiedetä alentaako BMD-arvon lasku näissä ikäryhmissä luuston huippumassaa ja lisääkö se murtumariskiä myöhemmässä elämän vaiheessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Potilailla, joilla on suurentunut osteoporoosin riski, Visanne-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista, koska endogeenisen estrogeenin pitoisuudet laskevat kohtalaisesti Visanne-hoidon aikana (ks. kohta 5.1.).

Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti, joko ravinnosta tai vitamiinivalmisteesta, on tärkeää luiden terveydelle kaikenikäisillä naisilla.

## Muut tilat

Potilaita, joilla on aikaisemmin ollut masennusta, on tarkkailtava huolellisesti ja lääkkeen ottaminen on lopetettava, jos masennus uusiutuu vakava-asteisena.

Dienogesti ei näytä yleensä vaikuttavan verenpaineeseen normaalipaineisilla naisilla. Jos Visanne-valmisteen käytön aikana kehittyy kuitenkin pitkäaikainen, kliinisesti merkitsevä hypertensio, Visanne-valmisteen käyttö on syytä lopettaa ja hoitaa verenpainetauti.

Visanne-valmisteen käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Dienogestilla voi olla lievä vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Diabeetikoita, erityisesti niitä, joilla on aikaisemmin ollut raskausdiabetes, tulee seurata huolellisesti Visanne-valmisteen käytön aikana.

Maksaläiskää saattaa joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää altistumista auringolle ja ultravioletisäteilylle Visanne-valmisteen käytön aikana.

Pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla esiintyvät raskaudet ovat todennäköisemmin ektooppisia kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien raskaudet. Sen vuoksi naisilla, joilla on ollut kohdunulkoinen raskaus tai joilla munanjohtimien toiminta on heikentynyt, Visanne-valmisteen käytöstä on päätettävä arvioimalla tarkasti hoidon hyödyt ja riskit.

Pysyviä munarakkuloita (joita usein nimitetään toiminnallisiksi munasarjakystiksi) saattaa esiintyä Visanne-valmisteen käytön aikana. Useimmat näistä rakkuloista ovat oireettomia, vaikka joskus niihin saattaa liittyä lantiokipua.

### Laktoosi

Jokainen Visanne-tabletti sisältää 62,8 mg laktoosimonohydraattia. Laktoositonta ruokavaliota noudattavien potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, tulee huomioida Visanne-tablettien sisältämä laktoosimäärä.

## **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Huomautus: Mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi tulee katsoa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden lääkemääräystietoja.

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Visanne-valmisteeseen

Progestiinien, mukaan lukien dienogestin, metaboliasta huolehtii pääasiassa sytokromi P450 3A4 -järjestelmä (CYP3A4), joka sijaitsee sekä suolen limakalvossa että maksassa. Sen vuoksi CYP3A4:n induktorit tai estäjät saattavat vaikuttaa progestiinin lääkeainemetaboliaan.

Entsyymi-induktiosta johtuva sukupuolihormonien suurentunut puhdistuma saattaa vähentää Visanne-valmisteen terapeuttista vaikutusta ja aiheuttaa haittavaikutuksia, esim. muutoksia vuotoprofiiliin.

Entsyymi-inhibitiosta johtuva sukupuolihormonien pienentynyt puhdistuma saattaa lisätä altistusta dienogestille ja saada aikaan haittavaikutuksia.

Aineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktiosta johtuva tehon alentuminen) Fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*).

Entsyymi-induktion vaikutus voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä vasta 2–3 viikon jälkeen. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktion vaikutus voi kestää noin 4 viikon ajan.

CYP3A4-entsyymien indusoijan rifampisiinin vaikutusta tutkittiin terveillä postmenopausaalisilla naisilla. Rifampisiinin antaminen samanaikaisesti estradiolivaleraatti/dienogesti-tablettien kanssa johti vakaan tilan pitoisuuden ja systeemisen altistuksen huomattavaan vähenemiseen. Dienogestin ja estradiolin systeemiset vakaan tilan AUC-arvot (0–24 h) pienenevät vastaavasti 83 % ja 44 %.

#### Aineita, joilla on vaihtelevia vaikutuksia sukupuolihormonien puhdistumaan

Yhtäaikaisesti käytettynä sukupuolihormoneiden kanssa, monet HIV-proteaasi-inhibiittoreita ja ei-nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä sisältävät lääkeyhdistelmät, mukaan lukien HCV-inhibiittoreita sisältävät yhdistelmät, voivat nostaa tai alentaa progestiinin plasmapitoisuuksia. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

#### Aineita, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Dienogesti on sytokromin P450 (CYP) 3A4 substraatti.

Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon.

Dienogestin ja voimakkaiden CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden yhtäaikainen käyttö voi nostaa dienogestin plasmapitoisuutta.

Dienogestin ja voimakkaan CYP 3A4 -entsyymi-inhibiittorin, ketokonatsolin, yhtäaikainen annostelu johti 1,9-kertaiseen kasvuun dienogestin vakaan tilan AUC-arvossa (0-24 h). Dienogestin ja kohtalaisen inhibiittorin, erytromysiinin, yhtäaikainen annostelu nosti dienogestin vakaan tilan AUC-arvon (0-24 h) 1,6-kertaiseksi.

#### Visanne -valmisteen vaikutukset muihin lääkkeisiin

*In vitro* -estotutkimusten perusteella dienogestin ja muiden lääkkeiden kliinisesti relevantti yhteisvaikutus sytokromi P450 -entsyymien metaboliaan on epätodennäköinen.

#### Yhteisvaikutukset ruuan kanssa

Vakioitu, runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei vaikuttanut Visanne-tablettien biologiseen hyötyosuuteen.

#### Laboratoriotutkimukset

Progestiinin käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja dienogestin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3).

Visanne-valmistetta ei pidä määrätä raskaana oleville naisille, koska endometriosisin hoitaminen ei ole tarpeen raskauden aikana.

##### Imetys

Visanne-hoitoa imetyksen aikana ei suositella.

Ei tiedetä, erittykö dienogesti äidinmaitoon. Eläimistä saadut tiedot ovat osoittaneet dienogestin erittyvän rotan maitoon.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Visanne-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt naiselle.

##### Hedelmällisyys

Käytettävissä olevien tietojen perusteella ovulaatio estyy suurimmalla osalla potilaista Visanne-hoidon aikana. Visanne ei kuitenkaan ole ehkäisyvalmiste.

Jos tarvitaan ehkäisyä, on käytettävä ei-hormonaalista menetelmää (ks. kohta 4.4).

Käytettävissä olevien tietojen perusteella kuukautiskierto palaa normaaliksi kahdessa (2) kuukaudessa Visanne-hoidon lopettamisen jälkeen.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Dienogestia sisältävien valmisteiden käyttäjillä ei ole havaittu vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

Haittavaikutukset ovat yleisempiä ensimmäisten kuukausien ajan Visanne-hoidon aloittamisen jälkeen ja vähenevät hoidon jatkuessa pitempään. Kuukautisvuodossa voidaan havaita muutoksia, esimerkiksi tiputteluvuotoa, epäsäännöllisiä vuotoja tai amenorreaa. Visanne-valmisteen käyttäjillä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia. Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia Visanne-hoidon aikana ovat päänsärky (9,0 %), rintojen aristus (5,4 %), alakuloisuus (5,1 %) ja akne (5,1 %).

Lisäksi suurin osa Visanne-hoitoa saaneista potilaista havaitsee kuukautisvuotoonsa liittyviä muutoksia. Kuukautisvuodossa tapahtuneita muutoksia arvioitiin järjestelmällisesti potilaspäiväkirjojen avulla ja ne analysoitiin käyttäen WHO:n 90 päivän viitejaksomenetelmää. Ensimmäisten 90 Visanne-hoitopäivän aikana havaittiin seuraavia muutoksia kuukautisvuodossa (n = 290; 100 %): amenorrea (1,7 %), harvoin esiintyvä verinen vuoto (27,2 %), usein esiintyvä verinen vuoto (13,4 %), epäsäännöllinen verinen vuoto (35,2 %), pitkittynyt verinen vuoto (38,3 %), normaali vuoto, ts. ei mikään edellisistä luokista (19,7 %). Neljännen viitejakson aikana havaittiin seuraavia vuototapahtumia (n = 149; 100 %): amenorrea (28,2 %), harvoin esiintyvä verenvuoto (24,2 %), usein esiintyvä verinen vuoto (2,7 %), epäsäännöllinen verinen vuoto (21,5 %), pitkittynyt verinen vuoto (4,0 %), normaali vuoto, ts. ei mikään edellisistä luokista (22,8 %). Potilaat raportoivat kuukautisvuodossa tapahtuneita muutoksia vain harvoin haittavaikutuksina (ks. haittavaikutustaulukko).

MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (MedDRA SOCs) mukaisesti raportoidut lääkkeiden haittavaikutukset Visanne-valmisteen käytön aikana on koottu alla olevaan taulukkoon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Esiintyvyydet perustuvat neljän kliinisen tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin. Näihin neljään tutkimukseen osallistui 332 potilasta (100 %).



**Taulukko 1, Haittavaikutustaulukko, faasin III kliiniset tutkimukset, N = 332**

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000, < 1/100
<b>Veri ja imukudos</b>		anemia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	painonnousu	painonlasku lisääntynyt ruokahalu
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	masentunut mieliala unihäiriö hermostuneisuus libidon menetys muuttunut mieliala	ahdistuneisuus masennus mielialan vaihtelut
<b>Hermosto</b>	päänsärky migreeni	autonomisen hermoston tasapainottomuus keskittymisvaikeus
<b>Silmät</b>		kuivasilmäisyys
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		tinnitus
<b>Sydän</b>		epäspesifinen verenkiertohäiriö sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>		hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		dyspnea
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	pahoinvointi vatsakipu ilmavaivat vatsan turvotus oksentelu	ripuli ummetus vatsavaivat maha-suolikanavan tulehdus ientulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	akne alopesia	kuiva iho hyperhidroosi kutina hirsutismi kynsien lohkeilu hilse dermatiitti epänormaali karvankasvu valoherkkyysoireet pigmentaatiohäiriö
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	selkäkipu	luukipu lihaskouristukset kipu raajoissa painavuuden tunne raajoissa
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		virtsatieinfektio
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	rintojen aristus munasarjakysta kuumat aallot verenvuoto kohdusta / emättimestä, mukaan lukien tiputteluvuoto	emättimen kandidiaasi, hävyn ja emättimen kuivuus genitaalivuoto lantiokipu atrofinen hävyn ja emättimen tulehdus rintojen kyhmy fibrokystiset rinnat rintojen kovettuma
<b>Yleisoireet ja</b>	asteeniset tilat	ödeema

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000, < 1/100
<b>antopaikassa todettavat haitat</b>	ärtyneisyys	

### **Luun mineraalitiheyden aleneminen**

Kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen osallistuneista 111 nuoresta naisesta (12-< 18 -vuotiaat), joita hoidettiin Visanne-valmisteella, 103:lle tehtiin luun tiheyden mittausta. Noin 72 prosentilla tutkimukseen osallistuneista henkilöistä havaittiin BMD-arvon aleneminen lannerangan nikamissa (L2-L4) 12 kuukauden hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.4).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9. Yliannostus**

Dienogestilla tehdyt akuutin toksisuuden tutkimukset eivät osoittaneet akuuttien haittavaikutusten vaaraa tapauksessa, jossa päivittäinen terapeutinen annos otettiin tahattomasti moninkertaisena. Spesifistä antidootia ei ole. Päivittäin otettu 20–30 mg:n dienogestiannos (10–15 kertaa suurempi annos kuin Visanne-tabletissa) 24 viikon käytön ajan oli erittäin hyvin siedetty.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestiinit; ATC-koodi: G03D B08

Dienogesti on nortestosteronijohdos, jolla ei ole androgeenisia vaikutuksia vaan ennemminkin noin kolmannes niistä antiandrogeenisista vaikutuksista, joita on todettu syproteroniasetaatilla. Dienogesti sitoutuu kohdun progesteronireseptoreihin affiniteetilla, joka vastaa vain 10 %:a progesteronin suhteellisesta affiniteetista. Vähäisestä affiniteetista huolimatta dienogestilla on voimakas progestiininen vaikutus *in vivo*. Dienogestilla ei ole merkitsevää androgeenista, mineralokortikoidista tai glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Dienogesti vaikuttaa endometriosisiin vähentämällä estradiolin endogeenista tuotantoa ja vähentäen näin estradiolin troofisia vaikutuksia sekä eutooppiseen että ektooppiseen endometriumiin. Kun dienogestia annetaan jatkuvasti, se saa aikaan hypoestrogenisen, hypergestageenisen endokriinisen ympäristön aiheuttaen kohdun limakalvon kudoksen ensimmäisen desidualisaation, jota seuraa endometriosisileesioiden surkastuminen.

### Tietoja tehosta

Visanne-valmisteen paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna osoitettiin 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 198 endometriosisipotilasta. Endometriosisiin liittyvää lantiokipua mitattiin VAS-mittarilla eli kipujanalla (0–100 mm). Kolmen kuukauden Visanne-hoidon jälkeen osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen ( $\Delta = 12,3$  mm; 95 % CI: 6,4–18,1;  $p < 0,0001$ ) ja kliinisesti merkittävä kivun väheneminen lähtötilanteeseen verrattuna (keskimääräinen alenema =  $27,4$  mm  $\pm$  22,9).

Kolmen kuukauden hoidon jälkeen endometriosisiin liittyvä lantiokipu oli vähentynyt 50 % tai enemmän ilman särkyväkäsien samanaikaisen käytön relevanttia lisääntymistä 37,3 %:lla Visanne-valmistetta käyttäneistä potilaista (lumelääke: 19,8 %; endometriosisiin liittyvä lantiokipu oli vähentynyt 75 % tai enemmän ilman särkyväkäsien samanaikaisen käytön relevanttia lisääntymistä 18,6 %:lla Visanne-valmistetta käyttäneistä potilaista (lumelääke: 7,3 %).

Tämän lumelääkekontrolloidun tutkimuksen avoin jatkotutkimus viittasi endometriosisiin liittyvän lantiokivun jatkuvaan paranemiseen kun hoito jatkui enintään 15 kuukauden ajan.

Kuusi kuukautta kestäneestä, aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta saadut tulokset tukevat näitä lumelääkekontrolloituja tuloksia. Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa lääkettä verrattiin GnRH-agonistiin ja tutkimukseen osallistui 252 endometriosisipotilasta.

Kolmessa tutkimuksessa, joissa yhteensä 252 potilasta sai päivittäin 2 mg dienogestia, todettiin endometriosisiesioiden huomattava väheneminen 6 kuukauden hoidon jälkeen.

Pienessä tutkimuksessa (n = 8 annosryhmää kohti), päivittäisen 1 mg:n dienogestiannoksen osoitettiin saavan aikaan anovulatorisen tilan 1 kuukauden hoidon jälkeen. Visanne-valmisteen raskaudenehkäisytehoa ei ole tutkittu laajemmissa tutkimuksissa.

### Tiedot turvallisuudesta

Endogeeniset estrogeenipitoisuudet alenevat kohtalaisesti Visanne-hoidon aikana.

Tällä hetkellä ei ole saatavissa pitkäaikaisia tietoja luun mineraalitiheydestä (BMD) ja murtumariskistä Visanne-valmisteen käyttäjillä. Luun mineraalitiheys arvioitiin 21 aikuispotilaalla ennen Visanne-hoitoa ja 6 kuukautta sen jälkeen, eikä keskimääräinen mineraalitiheys ollut pienentynyt. Kahdellakymmenelläyhdeksällä potilaalla, joita hoidettiin leuproreliiniasetaatilla, havaittiin keskimääräinen 4,04 %  $\pm$  4,84 % alenema saman ajanjakson jälkeen ( $\Delta$  ryhmien välillä = 4,29 %; 95 % CI: 1,93–6,66;  $p < 0,0003$ ).

Tavanomaisten laboratorioparametrien keskiarvoissa (mukaan lukien hematologia, veren koostumus, maksan entsyymit, lipidit ja HbA1C) ei havaittu merkitseviä muutoksia enintään 15 kuukautta kestäneen Visanne-hoidon aikana (n = 168).

### Turvallisuus nuorilla

Visanne-valmisteen turvallisuutta luun mineraalitiheyden (BMD) kannalta tutkittiin kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa 12 kuukauden ajan 111 nuorella naisella (12- < 18-vuotiaita), joilla oli kliinisesti todettu tai epäilty endometriooosi. Keskimääräinen relatiivinen muutos lähtötilanteeseen nähden 103 potilaalla tehdyssä mittauksessa lannerangan (L2-L4) BMD-arvossa oli -1,2 %. Potilaille, joilla havaittiin BMD-arvon alentumista, suoritettiin seurantamittaus 6kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Seurantamittauksessa havaittiin BMD-arvon kasvua, arvoon -0,6 %.

### Pitkäaikainen turvallisuus

Myyntiluvan hyväksymisen jälkeen tehtiin havainnollinen aktiivinen seurantatutkimus, jossa selvitettiin kliinisesti merkittävän, ensimmäistä kertaa ilmaantuvan tai pahenevan masennuksen ilmaantuvuutta ja anemian esiintymistä. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 27 840 naista, joille oli äskettäin määrätty endometriooosiin hormonihoidoa, ja heitä seurattiin enintään 7 vuotta.

Yhteensä 3 023 naista aloitti hoidon 2 mg:n annoksella dienogestia, ja 3 371 naista aloitti hoidon muilla hyväksytyillä endometriooosilääkkeillä. Kun dienogestin käyttäjiä verrattiin muita hyväksytyjä endometriooosilääkkeitä käyttäneisiin, uusien anemiatapausten sovitettu kokonaisriskisuhde oli 1,1 (95 % :n luottamusväli 0,4–2,6). Masennuksen osalta sovitettu riskisuhde oli 1,8 (95 % :n luottamusväli 0,3–9,4), kun dienogestia verrattiin muihin hyväksytyihin endometriooosilääkkeisiin. Dienogestin käyttäjien hieman suurentunutta masennusriskiä muiden endometriooosilääkkeiden käyttäjiin verrattuna ei voitu sulkea pois.

## **5.2. Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettu dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa (47 ng/ml) saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua yksittäisen annoksen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on noin 91 %. Dienogestin farmakokineetiikka on annoksesta riippuvainen annoksen vaihteluvälin ollessa 1–8 mg.

### Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin eikä sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) tai kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). 10 % seerumin kokonaislääkepitoisuudesta on vapaana steroidina, 90 % sitoutuu epäspesifisesti albumiiniin.

Dienogestin ilmeinen jakaantumistilavuus ( $V_d/F$ ) on 40 l.

### Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu täydellisesti steroidien metabolialle tunnettujen reittien kautta, muodostaen endokriinisesti lähinnä inaktiivisia metaboliitteja. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten perusteella CYP3A4 on tärkein dienogestin metaboliassa vaikuttava entsyymi. Metaboliitit erittyvät hyvin nopeasti, joten muuttumattoman dienogestin osuus plasmassa on hallitseva.

Metabolinen puhdistuma seerumista  $Cl/F$  on 64 ml/min.

### Eliminaatio

Dienogestin seerumpipitoisuudet laskevat kahdessa vaiheessa. Terminaaliseen jakautumisvaiheeseen on tyypillistä noin 9–10 tunnin puoliintumisaika. Dienogesti poistuu metaboliitteina, jotka erittyvät virtsassa/ulosteessa suhteessa 3:1 kun dienogestia on otettu suun kautta 0,1 mg/kg. Virtsaan erittyneiden metaboliittien puoliintumisaika on 14 tuntia. Suun kautta annettuna noin 86 % annetusta annoksesta eliminoituu 6 vuorokauden kuluessa, ja suurin osa tästä määrästä erittyy ensimmäisten 24 tunnin aikana enimmäkseen virtsan mukana.

### Vakaa tila

SHBG-pitoisuus ei vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Päivittäisen annoksen jälkeen lääkkeen pitoisuus seerumissa nousee noin 1,24-kertaiseksi saavuttaen vakaan tilan 4 vuorokauden hoidon kuluttua. Dienogestin farmakokinetiikka Visanne-valmisteen toistuvan annon jälkeen voidaan ennustaa yksittäisen annoksen farmakokinetikasta.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Visanne-valmistetta ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Visanne-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. On kuitenkin pidettävä mielessä, että sukupuolisteroidit voivat edistää tiettyjen hormoniriippuvaisten kudosten ja kasvainten kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Krospovidoni  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Perunatärkkelys  
Povidoni K 25  
Talkki

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tabletit ovat läpipainolevyissä, jotka koostuvat vihreästä läpinäkyvästä polyvinyylideenikloridilla (PVDC) päällystetystä polyvinyylidikloridista (PVC) valmistetuista kalvoista sekä alumiinista valmistetusta foliosta (mattapuoli kuumasaumattu).

Pakkauskoot:  
28, 84 ja 168 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy  
Pansiontie 47  
20210 Turku, Suomi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

27060

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄ/UUDISTAMISPÄIVÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.1.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.4.2020