

Samenvatting van de kenmerken van het product

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Visannette 2 mg, tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eke tablet bevat 2 mg dienogest.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 62,8 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tabletten.

Witte tot gebroken-witte, ronde, platte, schuin aflopende tabletten met een platte kant en een gegraveerde "B" aan één kant en met een diameter van 7 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van endometriose.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### *Wijze van toediening*

Voor oraal gebruik.

#### *Dosering*

De dosering van Visannette is een tablet dagelijks zonder pauzes, welke het liefst elke dag op dezelfde tijd ingenomen worden, eventueel met wat vloeistof indien gewenst. De tablet kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

De tabletten moeten continu worden ingenomen, ongeacht of vaginaal bloeden optreedt. Wanneer een verpakking opgemaakt is, dient de volgende verpakking aangebroken te worden zonder pauze.

De behandeling kan worden gestart op elke dag van de menstruele cyclus.

Elke vorm van hormonale anticonceptie dient gestopt te worden vóór het opstarten van Visannette. Indien contraceptie noodzakelijk is moet een niet-hormonale methode aangewend worden (vb. een condoom).

#### *Omgaan met vergeten tabletten*

De werkzaamheid van Visannette kan verminderd zijn in geval van vergeten tabletten, braken en/of diarree (wanneer dit optreedt binnen 3-4 uur na tabletinname). In geval van een of meer vergeten tabletten moet de vrouw, zo gauw als zij zich herinnert slechts één tablet nemen en de dag daarna doorgaan met het innemen van een tablet op de normale tijd. Een tablet die niet opgenomen werd vanwege braken of diarree dient opdezelfde wijze vervangen worden door één tablet.

Samenvatting van de kenmerken van het product

### **Extra informatie voor speciale patiëntengroepen**

#### Pediatrische patiënten

Visannette is niet geïndiceerd bij meisjes voor de menarche.

De veiligheid en werkzaamheid van Visannette werden onderzocht in een ongecontroleerde klinische studie gedurende 12 maanden bij 111 vrouwelijke adolescenten (van 12 tot 18 jaar) met klinisch vermoedelijke of bevestigde endometriose (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### Geriatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Visannette bij geriatrische patiënten.

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

Visannette is gecontraïndiceerd voor gebruik bij patiënten met bestaande of eerdere ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

#### Patiënten met verminderde nierfunctie

Er zijn geen gegevens die de noodzaak van een dosisaanpassing suggeren bij patiënten met verminderde nierfunctie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Visannette mag niet worden gebruikt bij aanwezigheid van één of meer van de aandoeningen die beneden zijn opgesomd. Deze opsomming is gedeeltelijk afgeleid van informatie afkomstig van andere preparaten die alleen een progesteron bevatten. Wanneer een van deze aandoeningen verschijnen gedurende het gebruik van Visannette, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

- Actieve veneuze thromboembolische aandoening
- Arteriële en cardiovasculaire aandoeningen, in het verleden of actief (bijv. hartinfarct, CVA, ischemische hartziekte)
- Diabetes mellitus met vasculaire letsels
- Bestaande ernstige leveraandoeningen of een voorgeschiedenis daarvan zo lang als de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd
- Bestaande levertumoren of een voorgeschiedenis daarvan (goed- of kwaadaardig)
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligniteiten
- Ongediagnosticeerde vaginale bloeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Waarschuwingen**

Omdat Visannette een preparaat is met alleen een progestageen, kan worden aangenomen dat de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van andere preparaten met alleen een progestageen ook van toepassing zijn op Visannette, al zijn niet alle waarschuwingen en voorzorgen gebaseerd op klinische studies met Visannette.

Als een of meer aandoeningen of risicofactoren die hier onder genoemd worden aanwezig zijn of verergeren, dient een individuele afweging gemaakt van het risico tegenover het te verwachten nut vóór men de behandeling met Visannette kan starten of voortzetten.

- Ernstige uteriene bloedingen

## Samenvatting van de kenmerken van het product

Uteriene bloedingen, bijvoorbeeld bij vrouwen met adenomyosis uteri of uteriene leiomyomata, kunnen verergeren met het gebruik van Visannette. Als er hevige en langdurige continue bloedingen zijn kan dit leiden tot anemie (in sommige gevallen ernstig). In het geval van anemie moet stopzetting van de behandeling met Visannette worden overwogen.

- Veranderingen in bloedingspatroon

De meerderheid van vrouwen die behandeld worden met Visannette ervaren veranderingen in hun menstruele bloedingspatronen (zie ook rubriek 4.8).

- Circulatiestoornissen

Er zijn weinig epidemiologische bewijzen voor een associatie tussen preparaten met alleen een progestageen en een verhoogd risico op myocard infarct of cerebrale tromboembolie. Eerder is het risico van cardiovasculaire en cerebrale aandoeningen gerelateerd aan oplopende leeftijd, hypertensie en roken. Bij vrouwen met hypertensie kan het risico op een hersenbloeding enigszins zijn verhoogd door preparaten met alleen een progestageen.

Alhoewel niet statistisch significant, wijzen sommige studies op een licht verhoogd risico van veneuze tromboembolie (diepe veneuze trombose, pulmonair embolisme) bij het gebruik van preparaten met alleen een progestageen. Algemeen erkende risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) zijn een positieve persoonlijke of familiale anamnese (VTE bij een broer, zus of een ouder op relatief jonge leeftijd), leeftijd, obesitas, langdurige immobilisatie, grote chirurgische ingrepen of ernstig trauma. In het geval van immobilisatie wordt geadviseerd het gebruik van Visannette te staken (in het geval van geplande chirurgie minstens 4 weken op voorhand) en de behandeling niet te hervatten voor de patient weer helemaal mobiel is.

Het verhoogde risico van tromboembolie in het kraambed moet in overweging worden genomen.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt indien zich symptomen van arteriële of veneuze tromboembolie voordoen, of indien men dit vermoedt.

- Tumoren

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies wordt gerapporteerd dat er een enigszins verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op de diagnose borstkanker bestaat bij vrouwen die momenteel orale anticonceptiva gebruiken (OAC's), met name indien gebruik wordt gemaakt van oestrogeen-progestageen preparaten. Het verhoogd risico verdwijnt langzaam gedurende 10 jaar na het stoppen van het gebruik van gecombineerde OAC's. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen in huidige en recente gebruiksters van gecombineerde OAC's klein in relatie tot het totale risico op borstkanker. Het risico van de diagnose borstkanker bij gebruiksters van preparaten met alleen een progestageen is mogelijk van de zelfde orde van grootte als het risico bij het gebruik van gecombineerde OAC's. Voor preparaten die alleen een progestageen bevatten is het bewijs echter gebaseerd op een veel kleinere populatie en is dus minder sterk dan voor gecombineerde OAC's. Deze studies bieden geen bewijs voor een causaal verband. Het geobserveerde patroon van verhoogd risico kan veroorzaakt worden doordat borstkanker bij gebruiksters van OAC's eerder wordt ontdekt, de biologische effecten van OAC's of beiden. De borstkankers die worden gediagnosticeerd bij gebruiksters van OAC's zijn doorgaans klinisch minder gevorderd dan de kankers die gediagnosticeerd worden bij vrouwen die nooit OAC's hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen worden benigne levertumoren en in nog zeldzamere gevallen maligne levertumoren geobserveerd bij gebruikers van hormonale substanties zoals die gebruikt wordt in Visannette. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet worden overwogen in de differentiaal diagnose wanneer er zich ernstige hoge abdominale pijn, vergrootte lever of symptomen van intra-abdominale bloedingen voordoen bij vrouwen die Visannette gebruiken.

## Samenvatting van de kenmerken van het product

- Osteoporose

### Veranderingen van de minerale botdichtheid (BMD)

Het gebruik van Visannette bij adolescenten (12 tot 18 jaar) gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden ging gepaard met een daling van de minerale botdichtheid (BMD) van de lumbale wervels (L2-L4). De gemiddelde relatieve verandering in BMD van de basislijn tot het einde van de behandeling (End Of Treatment, EOT) was -1,2% met een bereik tussen -6% en 5% (IC 95%: -1,70% tot -0,78%, n=103). Herhaalde metingen na 6 maanden na de EOT in een subgroep met afgenomen BMD-waarden, toonden een trend van herstel. De gemiddelde relatieve verandering vanaf de basislijn: -2,3% op EOT en -0,6% na 6 maanden na de EOT met een bereik tussen -9% en 6% (IC 95%: -1,20% tot 0,06% (n=60)).

Het verlies van BMD is vooral een probleem tijdens de adolescentie en in de vroege volwassenheid. Dit is een kritieke periode van botaangroei. Het is niet bekend of de daling van de BMD in deze populatie de piekbotmassa zal verlagen en het risico op fracturen in het latere leven zal verhogen (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Bij patiënten met een verhoogd risico van osteoporose moet een nauwgezette afweging worden gemaakt van het risico en het nut van de behandeling vóór het begin van de behandeling met Visannette begint omdat endogene oestrogenspiegels matig worden verlaagd gedurende de behandeling met Visannette (zie rubriek 5.1).

Een toereikende inname van calcium en vitamine D, via de voeding of supplementen, is belangrijk voor de gezondheid van het bot bij vrouwen van elke leeftijd.

- Andere aandoeningen

Patiënten met een voorgeschiedenis van depressies moeten nauwkeurig worden geobserveerd en indien de depressie in ernstige mate terugkeert moet de inname van het geneesmiddel gestopt worden.

In het algemeen lijkt dienogest geen invloed te hebben op de bloeddruk in normotensieve vrouwen. Indien echter gedurende de behandeling met Visannette een langdurige klinisch relevante hypertensie optreedt, wordt geadviseerd om de behandeling met Visannette te staken en de hypertensie te behandelen.

De terugkeer van cholestatische geelzucht en/of pruritus die eerder optrad tijdens een zwangerschap of eerder gebruik van geslachtssteroïden, maakt het noodzakelijk het gebruik van Visannette te stoppen.

Dienogest kan een klein effect hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie. Diabetische vrouwen, met name diegene met zwangerschapsdiabetes in de anamnese, dienen nauwkeurig te worden gevolgd tijdens het gebruik van Visannette.

Chloasma kan soms optreden, met name bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling vermijden tijdens het gebruik van Visannette.

Zwangerschappen die voorkomen bij gebruiksters van preparaten met alleen een progestageen die gebruikt worden als anticonceptie zijn vaker ectopisch dan zwangerschappen die voorkomen onder gebruiksters van gecombineerde OAC's. Daarom moet bij vrouwen met een geschiedenis van extra-uteriene zwangerschap of een aandoening van de eileiders alleen na een nauwkeurige afweging van het risico en het nut tot het gebruik van Visannette worden besloten.

Persisterende ovariële follikels (vaak functionele ovariumcyste genoemd) kunnen voorkomen tijdens het gebruik van Visannette. Deze follikels zijn meestal asymptomatisch maar sommige kunnen gepaard gaan van bekkenpijn.

- Lactose

Elke tablet Visannette bevat 62,8 mg lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame aandoeningen zoals galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie die een lactosevrij dieet volgen, moeten rekening houden met de hoeveelheid lactose in Visannette.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de informatie in de bijsluiter over de concomitante medicatie moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen.

- Effecten van andere medische producten op Visannette

Progestagenen, waaronder dienogest, worden vooral door het cytochroom P450 enzym 3A4 (CYP3A4) gemetaboliseerd in zowel de intestinale mucosa als in de lever. Daarom kunnen inductoren en remmers van CYP3A4 het metabolisme van progestagene geneesmiddelen beïnvloeden.

Een verhoogde klaring van geslachtshormonen door enzyminductie kan het therapeutisch effect van Visannette reduceren en kan leiden tot ongewenste effecten, zoals veranderingen in het uterine bloedingsprofiel.

Een verlaagde klaring van geslachtshormonen vanwege enzymremming kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan dienogest en kan leiden tot ongewenste effecten.

- Middelen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (afgenomen werkzaamheid door enzyminductie), bijv.:

Fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvin en producten die St.-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Enzyminductie kan reeds na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt meestal gezien binnen een aantal weken. Na stopzetting van het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Het effect van het CYP3A4 inducerende rifampicine is bestudeerd in gezonde, postmenopauzale vrouwen. Gelijktijdige toediening van rifampicine met oestradiolvaleraat/dienogest tabletten leidde tot een significante verlaging van de steady-state concentratie en systemische blootstelling van dienogest en oestradiol. De systemische blootstelling aan dienogest en oestradiol bij steady-state, gemeten door middel van AUC (0-24u), waren met respectievelijk 83% en 44% verlaagd.

- Middelen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen

Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van HIV protease inhibitoren en niet-nucleoside-reverse transcriptase inhibitoren, inclusief in combinatie met HCV inhibitoren, de plasmaconcentraties van het progestageen verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kunnen in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

- Middelen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzym inhibitoren)

Dienogest is een substraat van het cytochroom P450 (CYP) 3A4.

De klinische relevantie van de potentiële interacties met enzym inhibitoren blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP 3A4 inhibitoren kunnen de plasma concentraties van dienogest verhogen.

Gelijktijdige toediening van de sterke CYP 3A4 inhibitor ketoconazole resulteerde in een 2,9-voudige verhoging van de AUC (0-24u) bij steady state van dienogest. Gelijktijdige toediening van de matige inhibitor erythromycine verhoogde de AUC (0-24u) van dienogest bij steady state 1,6 keer.

- Effecten van Visannette op andere medische producten

Een klinisch relevante interactie van dienogest met het cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere medicatie lijkt, gebaseerd op *in vitro* inhibitiestudies onwaarschijnlijk.

- Interactie met voedsel

Een gestandaardiseerd dieet met hoog vetgehalte had geen effect op de biobeschikbaarheid van Visannette.

- Laboratoriumtesten

Het gebruik van progestagenen kan de resultaten van sommige laboratoriumtesten beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfuncties, bloedspiegels van (transport-)eiwitten (bijv. corticosteroïdbindend globuline en lipide/lipoproteïne fracties), parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van stolling en fibrinolyse. De veranderingen blijven in het algemeen binnen de grenzen van normale laboratoriumwaarden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dienogest bij zwangere vrouwen.

Dierstudies suggereren geen directe of indirecte schadelijke effecten betreffende de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Visannette dient niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen omdat er geen noodzaak bestaat endometriose te behandelen tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Behandeling met Visannette tijdens borstvoeding wordt niet aangeraden.

Het is onbekend of dienogest wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gegevens van dieren laten zien dat dienogest wordt uitgescheiden in de melk van ratten.

Er moet worden besloten om te stoppen met borstvoeding of om af te zien van behandeling met Visannette gelet op het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Gebaseerd op de beschikbare gegevens wordt de ovulatie geremd in de meerderheid van patiënten die behandeld worden met Visannette. Visannette is echter geen anticonceptiemiddel.

Als anticonceptie nodig is moeten niet-hormonale methoden worden gebruikt (zie rubriek 4.2, Dosering en wijze van toediening).

De beschikbare gegevens laten zien dat de menstruele cyclus normaliseert binnen 2 maanden na het staken van de behandeling met Visannette.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij gebruiksters van producten die dienogest bevatten.

## 4.8 Bijwerkingen

De voorstelling van de bijwerkingen is gebaseerd op MedDRA.

Om een bepaalde reactie en de synoniemen en gerelateerde aandoeningen ervan te beschrijven, is de meest geschikte MedDRA-term gebruikt.

Ongewenste effecten komen vaker voor gedurende de eerste maanden na de aanvang van de behandeling met Visannette en worden minder met voortdurende behandeling. Er kunnen veranderingen in het bloedingspatroon, zoals 'spotting', onregelmatige bloedingen of amenorroe voorkomen. De volgende ongewenste effecten zijn gemeld bij gebruiksters van Visannette.

De frequentst voorkomende ongewenste effecten van de behandeling met Visannette zijn hoofdpijn (9,0%), pijnlijke borsten (5,4%), gedeprimeerde stemming (5,1 %) en acne (5,1 %).

Daarnaast bemerkt de meerderheid van patiënten die behandeld worden met Visannette veranderingen in hun menstrueel bloedingspatroon. Menstruele bloedingspatronen zijn systematisch beoordeeld door middel van dagboeken die door patiënten zijn bijgehouden en geanalyseerd door gebruik te maken van de WHO 90 daagse referentie periode methode. Gedurende de eerste 90 dagen van de behandeling met Visannette werden de volgende bloedingspatronen geobserveerd (n = 290; 100%): Amenorroe (1,7%), weinig frequente bloedingen (27,2%), frequente bloedingen (13,4%), onregelmatige bloedingen (35,2%), verlengde bloedingen (38,3%), normale bloedingen, dus geen van de voorgaande categorieën (19,7%). Gedurende de vierde referentieperiode werden de volgende bloedingspatronen geobserveerd (n = 149; 100%): Amenorroe (28,2%), weinig frequente bloedingen (24,2%), frequente bloedingen (2,7%), onregelmatige bloedingen (21,5%), verlengde bloedingen (4,0%), normale bloedingen, dus geen van de voorgaande categorieën (22,8%). Veranderingen in menstruele bloedingspatronen werden slechts incidenteel door patiënten als bijwerking gerapporteerd (zie de bijwerkingen tabel).

De frequenties van ongewenste effecten per MedDRA orgaanklasse (MedDRA SOCs) gerapporteerd voor Visannette zijn samengevat in onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep worden ongewenste effecten weergegeven in volgorde van afnemende frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ). De frequenties zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van vier klinische onderzoeken, met in totaal 332 patientes (100%).

Samenvatting van de kenmerken van het product

Tabel 1: bijwerkingentabel, fase III klinische onderzoeken, N = 332

Samenvatting van de kenmerken van het product

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Vaak	Soms
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		anemie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	gewichtstoename	gewichtsafname toegenomen eetlust
<b>Psychische stoornissen</b>	gedepimeerde stemming slaapstoornis nervositeit verlies van libido veranderde stemming	angstig gevoel depressie stemmingswisselingen
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn migraine	stoornissen in het autonome zenuw stelsel verstoorde alertheid
<b>Oogaandoeningen</b>		droog oog
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>		aspecifieke stoornis van het circulatoir systeem palpitaties
<b>Bloedvataandoeningen</b>		hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		dyspnoe
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	misselijkheid abdominale pijn flatulentie abdominale distensie braken	diarree constipatie abdominaal ongemak gastrointestinale ontsteking gingivitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	acne alopecia	droge huid hyperhidrose pruritus hirsutisme onychoclasis roos dermatitis abnormale haargroei lichtgevoelige pigmentatiestoornis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	rugpijn	botpijn spierspasmen pijn in extremiteit zwaar gevoel in extremiteiten
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		urineweginfectie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	gevoelige borsten ovarium cyste opvliegers uterien / vaginale bloeding waaronder spotting	vaginale candidiasis, vulvovaginale droogheid genitale uitscheiding bekkenpijn atrofe vulvovaginitis massa in borst fibrocystische borst aandoening

## Samenvatting van de kenmerken van het product

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Vaak	Soms
		borst induratie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	asthenie prikkelbaarheid	oedeem

### Afname van de minerale botdichtheid

In een ongecontroleerde klinische studie met 111 vrouwelijke adolescenten (van 12 tot 18 jaar), die behandeld werden met Visannette, kregen er 103 BMD metingen. Ongeveer 72% van deze deelnemers aan de studie ervaarde een vermindering in BMD van de lumbale wervels (L2-L4) na 12 maanden behandeling (zie rubriek 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen:

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Acute toxiciteitsstudies uitgevoerd met dienogest suggereerden geen risico van acute bijwerkingen bij abusievelijke inname van een veelvoud van de dagelijkse therapeutische dosis. Er is geen specifiek antidotum. Een dagelijkse inname van 20 – 30 mg dienogest (10 tot 15 maal hoger dan de dosis in Visannette) gedurende 24 weken gebruik werd zeer goed verdragen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen, ATC-code: G03DB08

Dienogest is een derivaat van nortestosteron zonder androgene maar juist met antiandrogene activiteit ter grootte van ongeveer een derde van die van cyproterone acetaat. Dienogest bindt aan de progesteronreceptor van de humane uterus met slechts 10% van de relatieve affiniteit van progesteron. Ondanks de lage affiniteit voor de progesteronreceptor heeft dienogest een sterk progestageen effect *in vivo*. Dienogest heeft geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde activiteit *in vivo*.

Dienogest werkt in op endometriose door het reduceren van de endogene oestradiolproductie waardoor de trofische effecten van oestradiol op zowel het eutopisch als het ectopisch endometrium worden onderdrukt. Wanneer dienogest continu wordt toegediend, leidt het tot een hypo-oestrogene,

## Samenvatting van de kenmerken van het product

hypergestagene omgeving wat initieel decidualisatie van het endometriale weefsel, gevolgd door atrofie van endometriale lesies oplevert.

### Gegevens over werkzaamheid:

Superioriteit van Visannette boven placebo is gedemonstreerd in een drie maanden durende studie waaraan 198 patiënten met endometriose deelnamen. Endometriose-geassocieerde bekkenpijn werd gemeten op een Visuele Analoog Schaal (0-100 mm). Na drie maanden behandeling met Visannette werd een statistisch significant verschil tegenover placebo ( $\Delta = 12,3$  mm; 95%CI: 6,4 – 18,1;  $p < 0.0001$ ) en een klinisch betekenisvolle reductie van pijn tegenover de startlijn (mean reduction = 27,4 mm  $\pm$  22,9) gezien.

Na drie maanden behandeling met Visannette werd bij 37,3% van de patiënten een reductie in endometriose-geassocieerde bekkenpijn met 50% of meer bereikt, zonder een relevante verhoging in het gebruik van gelijktijdige pijnmedicatie (placebo 19,8%); een reductie van 75% of meer zonder relevante toename van het gelijktijdig gebruik van pijnmedicatie werd bereikt bij 18,6% van de patiënten die Visannette gebruikten (placebo: 7,3%).

De open-label verlenging van deze placebogecontroleerde studie suggereerde een voortdurende verbetering van endometriose geassocieerde bekkenpijn gedurende een behandelingsduur tot 15 maanden.

De resultaten van deze placebo gecontroleerde studie werden ondersteund door de resultaten verkregen in een 6 maanden durende gecontroleerd studie versus een GnRH-agonist met 252 patiënten met endometriose.

Drie studies met een totaal van 252 patiënten die een dagelijkse dosis van 2 mg dienogest ontvingen, lieten een substantiële reductie van endometriose lesies zien na 6 maanden behandeling.

Uit een kleine studie (n = 8 per doseringsgroep) bleek dat een dagelijkse dosis van 1 mg dienogest een anovulatoire status induceert na één maand behandeling. Visannette is niet getest qua anticonceptie effectiviteit in grotere studies.

### Gegevens over veiligheid:

Gedurende de behandeling met Visannette worden endogene oestrogenspiegels matig onderdrukt.

Momenteel zijn lange-termijn gegevens over botmineraaldichtheid (BMD) en het risico op fracturen bij gebruiksters van Visannette niet beschikbaar. BMD is beoordeeld in 21 volwassen patiënten voor en na 6 maanden behandeling met Visannette en er was geen vermindering in de gemiddelde BMD. Bij 29 patiënten die behandeld werden met leuproreline acetaat (LA) werd een gemiddelde reductie van 4,04%  $\pm$  4,84 gezien in dezelfde periode ( $\Delta$  tussen groepen = 4,29%; 95%CI: 1,93 – 6,66;  $p < 0,0003$ ).

Er werden geen significante veranderingen gezien in de gemiddelde waarden van laboratoriumparameters (zoals hematologie, bloedchemie, leverenzymen, lipiden en HbA1C) gedurende de behandeling met Visannette over een periode tot 15 maanden (n = 168).

### Veiligheid bij adolescenten:

De veiligheid van Visannette, rekening houdend met de BMD, werd onderzocht in een ongecontroleerde klinische studie gedurende 12 maanden bij 111 vrouwelijke adolescenten (van 12 tot 18 jaar) met klinisch vermoedelijke of bevestigde endometriose.

De gemiddelde relatieve verandering in BMD van de lumbale wervels (L2-L4) van de basislijn in de 103 patiënten met BMD-meting was -1,2%. In een subgroep van patiënten met afgenomen BMD werd een follow-up meting uitgevoerd 6 maanden na het einde van de behandeling en dit toonde een stijging in BMD aan tot -0,6%.

### Veiligheid op lange termijn

Na het op de markt brengen is er een langdurige observatiestudie met actieve bewaking uitgevoerd om de incidentie te evalueren van een eerste episode of verergering van klinisch relevante depressie en het optreden van anemie. In de studie werden in totaal 27.840 vrouwen opgenomen die voor het eerst een hormoonbehandeling hadden gekregen voor endometriose, en die vrouwen werden tot 7 jaar lang gevolgd.

Van die vrouwen waren er 3.023 gestart met een voorschrift van dienogest 2 mg, en 3.371 met een ander goedgekeurd geneesmiddel voor endometriose. De totale gecorrigeerde hazard ratio voor een eerste optreden van anemie bij de patiënten op dienogest ten opzichte van patiënten op andere goedgekeurde geneesmiddelen voor endometriose bedroeg 1,1 (95% BI: 0,4 – 2,6). De gecorrigeerde hazard ratio voor het risico op depressie bij de patiënten op dienogest ten opzichte van patiënten op andere goedgekeurde geneesmiddelen voor endometriose bedroeg 1,8 (95% BI: 0,3-9,4). Een licht hoger risico op depressie bij dienogest-gebruikers ten opzichte van gebruikers van andere goedgekeurde geneesmiddelen tegen endometriose kon niet uitgesloten worden.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

- Absorptie

Oraal toegediend dienogest wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Piek serumconcentraties van 47 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na enkelvoudige inname. Biobeschikbaarheid is ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen de doseringsbreedte van 1-8 mg.

- Distributie

Dienogest bindt aan serumalbumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindendglobuline (SHBG) of aan corticoïdbindendglobuline (CBG). 10% van de totale serum geneesmiddelconcentratie is aanwezig als vrij steroïd, 90% is aspecifiek gebonden aan albumine.

Het schijnbare distributievolume ( $V_d/F$ ) van dienogest is 40 L.

- Biotransformatie

Dienogest wordt geheel gemetaboliseerd door de bekende routes van steroïd metabolisme, met de vorming van endocrinologisch grotendeels inactieve metabolieten. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van dienogest, gebaseerd op *in vitro* en *in vivo* studies. De metabolieten worden zeer snel uitgescheiden zodat de dominerende fractie in plasma het onveranderde dienogest is.

De metabolische klaringssnelheid uit het serum  $Cl/F$  is 64 ml/min.

- Eliminatie

Dienogest serumspiegels verminderen in twee fasen. De terminale dispositiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 9-10 uur. Dienogest wordt uitgescheiden als metabolieten welke uitgescheiden worden in een urine tot fecale verhouding van ongeveer 3:1 na orale toediening van 0,1 mg/kg. De halfwaardetijd van urinaire uitscheiding van metabolieten is 14 uur. Na orale toediening wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis binnen 6 dagen geëlimineerd. Het grootste gedeelte hiervan wordt in de eerste 24 uur vooral via de urine uitgescheiden.

- Steady-state condities

Samenvatting van de kenmerken van het product

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door SHBG spiegels. Na dagelijkse inname stijgen geneesmiddelserumspiegels ongeveer 1,24 maal en worden steady-state condities na 4 dagen behandeling bereikt. De farmacokinetiek van dienogest na herhaalde toediening kan worden voorspeld aan de hand van enkelvoudige dosis farmacokinetiek.

- Farmacokinetiek in speciale groepen

Visannette is niet specifiek bestudeerd in patiënten met verminderde nierfunctie.

Visannette is niet specifiek bestudeerd in patiënten met verminderde leverfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er moet echter worden bedacht dat geslachtshormonen de groei van sommige hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Crospovidon  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Aardappelzetmeel  
Povidon K 25  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten worden verpakt in blisterverpakkingen bestaande uit een groene, transparante folie die is gemaakt van polyvinylchloride (PVC) met een coating van polyvinylidenchloride (PVDC) en een aluminiumfolie (de matte zijde kan met warmte worden verzegeld).

Verpakkingsgrootten:

28, 84 and 168 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Samenvatting van de kenmerken van het product

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer SA-NV  
Kouterveldstraat 7A 301  
1831 Diegem (Machelen)

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

België:	BE358547	
Luxemburg:	2010030117	
	1x 14 tabletten	0554768
	6x 14 tabletten	0554771
	12x 14 tabletten	0554785

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2010

Datum van laatste hernieuwing: 17 november 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024