Visanne 2 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 2 mg Dienogest.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: jede Tablette enthält 62,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis cremefarbene, runde, flache Tabletten mit abgerundeten Kanten, einseitiger Prägung „B“ und einem Durchmesser von 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Endometriose.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Dosierung:

Eine Tablette muss ohne Unterbrechung jeden Tag möglichst zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen.

Die Tabletten müssen kontinuierlich eingenommen werden, unabhängig von vaginalen Blutungen. Nach Beendigung einer Packung wird ohne Unterbrechung sofort mit der nächsten Packung begonnen.

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Behandlung mit Visanne über mehr als 15 Monate bei Patientinnen mit Endometriose vor.

Die Einnahme der Tabletten kann an einem beliebigen Tag des Menstruationszyklus beginnen.

Eine hormonelle Kontrazeption muss vor Beginn der Behandlung mit Visanne abgesetzt werden. Wenn eine Kontrazeption gewünscht wird, sollte eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode gewählt werden (z.B. Barrieremethode).

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme:

Die Wirksamkeit von Visanne kann bei vergessener Tabletteneinnahme, Erbrechen und/oder Durchfall (bei Auftreten in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette) reduziert sein. Werden eine oder mehrere Tabletten vergessen, sollte die Patientin die Einnahme nur einer Tablette so schnell wie möglich nachholen und dann ab dem nächsten Tag mit der Tabletteneinnahme zu ihrer gewohnten Zeit fortfahren. Eine Tablette, die bei Erbrechen oder Durchfall nicht resorbiert wurde, muss durch eine weitere Tablette ersetzt werden.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patientengruppe:

Visanne darf nicht bei Kindern vor der Menarche angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Visanne wurde in einer unkontrollierten klinischen Studie über 12 Monate an 111 Jugendlichen (12- < 18 Jahre) - mit klinisch vermuteter oder bestätigter Endometriose untersucht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Geriatrische Patientengruppe:

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Visanne bei geriatrischen Patientinnen.

Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen:

Visanne ist kontraindiziert bei Patientinnen mit bestehenden oder vorausgegangenen schwerwiegenden Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen:

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisanpassung von Visanne bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen nahelegen würden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen, die zum Teil aus Informationen über andere Gestagen-Monopräparate abgeleitet wurden, darf Visanne nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von Visanne auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

- Bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen
- Vorausgegangene oder bestehende arterielle und kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult, ischämische Herzerkrankungen)
- Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandtei-

le

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Da Visanne zu den Gestagen-Monopräparaten gehört, kann angenommen werden, dass die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten auch auf die Anwendung von Visanne zutreffen, obwohl nicht alle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen auf entsprechenden Beobachtungen aus klinischen Studien mit Visanne basieren.

Bei Vorliegen oder Verschlechterung einer der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren soll eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden, bevor die Einnahme von Visanne begonnen oder fortgeführt wird.

- ***Schwerwiegende uterine Blutungen***

Uterine Blutungen, beispielsweise bei Frauen mit Adenomyosis uteri oder Uterusleiomyom, können durch die Einnahme von Visanne verstärkt werden. Starke und lang andauernde Blutungen können zu (in manchen Fällen schwerwiegenden) Anämien führen. Im Falle einer Anämie sollte ein Absetzen von Visanne in Betracht gezogen werden.

- Veränderungen des Blutungsmusters

Bei den meisten Patientinnen treten unter der Behandlung mit Visanne Veränderungen des menstruellen Blutungsmusters auf (siehe Abschnitt 4.8).

- ***Kreislauferkrankungen***

Epidemiologische Studien geben wenig Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte oder zerebrale Thromboembolien. Vielmehr steht das Risiko von kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen in Verbindung mit zunehmendem Alter, Bluthochdruck und Rauchen. Bei Frauen mit Bluthochdruck kann das Risiko eines Schlaganfalls bei der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten leicht erhöht sein.

Einige Studien weisen, obwohl statistisch nicht signifikant, auf ein möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) im Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten hin. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) sind eine positive persönliche oder Familienanamnese (VTE bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren), Alter, Übergewicht, längerfristige Immobilisierung, größere operative Eingriffe oder ausgedehnte Traumen. Im Falle einer längerfristigen Immobilisierung ist es ratsam, Visanne abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme nicht vor 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder zu beginnen.

Das erhöhte Risiko für Thromboembolien im Wochenbett muss berücksichtigt werden.

Die Einnahme ist sofort abzubrechen, wenn Symptome eines arteriellen oder venösen thrombotischen Ereignisses auftreten oder der Verdacht darauf besteht.

- ***Tumorerkrankungen***

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die gegenwärtig orale Kontrazeptiva (OK), hauptsächlich Estrogen-Gestagen-Präparate, anwenden. Dieses zusätzliche Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten OK (KOK) allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko, dass Brustkrebs bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten diagnostiziert wird, bewegt sich möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie das in Zusammenhang mit KOK. Die Hinweise im Falle von Gestagen-Monopräparaten basieren auf wesentlich kleineren Anwenderpopulationen und haben deshalb weniger Aussagekraft als die für KOK. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risikomuster kann an einer frühzeitigen Diagnose des Brustkrebses bei OK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von OK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Anwenderinnen von OK diagnostiziert wird, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie OK verwendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von hormonalen Wirkstoffen wie der, der in Visanne vorkommt, gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen, die Visanne einnehmen, auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

- ***Osteoporose***

Veränderungen der Knochenmineraldichte (BMD)

Die Anwendung von Visanne bei Jugendlichen (12- < 18 Jahre) über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten wurde in einen Zusammenhang mit einer Abnahme der Knochenmineraldichte (body mineral density - BMD) in der Lendenwirbelsäule (L2-L4) gebracht.

Die mittlere relative Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung (end of treatment - EOT) betrug -1,2% in einem Bereich von -6% bis 5% (IC 95% -1,70% und -0,78%, n=103). Wiederholte Messun-

gen 6 Monate nach EOT in einer Untergruppe mit gesenkten BMD Werten zeigten eine Tendenz zur Wiederherstellung. (Mittlere relative Veränderung vom Ausgangswert: - 2,3% zum EOT und -0,6% 6 Monate nach EOT im Bereich zwischen -9% und 6% (IC 95%: -1,20% und 0,06% (n=60) Der Verlust an BMD ist während der Jugend und dem frühen Erwachsenenalter, einem kritischen Zeitraum des Knochenwachstums, von besonderer Bedeutung. Es ist nicht bekannt, ob eine Abnahme an BMD in dieser Bevölkerungsgruppe das Maximum der Knochenmasse reduziert und das Risiko für Knochenbrüche im späteren Leben erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Bei Patientinnen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sollte zu Behandlungsbeginn mit Visanne eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse vorausgehen, da unter Behandlung mit Visanne die endogenen Estrogenspiegel moderat erniedrigt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, ob aus der Nahrung oder Ergänzungsmitteln, ist für die Knochengesundheit bei Frauen allen Alters von Bedeutung.

- ***Sonstige Erkrankungen***

Patientinnen, die unter Depressionen leiden, sollten sorgfältig überwacht werden, und die Einnahme sollte unterbrochen werden, wenn sich die Depression verschlechtert.
Dienogest scheint im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Blutdruck bei normotensiven Frauen zu haben. Wenn sich jedoch während der Anwendung von Visanne ein bleibender, klinisch signifikanter Bluthochdruck entwickelt, ist es ratsam, Visanne abzusetzen und die Hypertonie zu behandeln.
Ein Rezidiv eines erstmals in einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroiden aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus macht das Absetzen von Visanne erforderlich.
Dienogest kann einen geringen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben. Diabetikerinnen, insbesondere solche mit einem Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese, sollten während der Anwendung von Visanne sorgfältig überwacht werden.
Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit der Veranlagung für Chloasmen sollten sich daher während der Einnahme von Visanne nicht der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.
Schwangerschaften, die bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten auftreten, die diese Präparate zur Kontrazeption anwenden, sind häufiger ektopische Schwangerschaften als bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Bei Frauen mit Extrauteringravidität in der Anamnese bzw. eingeschränkter Tubenfunktion sollte Visanne daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.
Persistierende Ovarialfollikel (häufig auch als funktionelle Ovarialzysten bezeichnet) können während der Anwendung von Visanne auftreten. Der größte Teil dieser Follikel bleibt symptomlos, obwohl einige auch mit Schmerzen im Unterbauch einhergehen können.

- ***Lactose***

Jede Tablette Visanne enthält 62,8 mg Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreien Diät einhalten, sollten die in Visanne enthaltene Menge beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel sollten zur Ermittlung möglicher Wechselwirkungen herangezogen werden.

- ***Einfluss anderer Arzneimittel auf Visanne***

Gestagene, einschließlich Dienogest, werden hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-3A4- System (CYP3A4) in der Darmschleimhaut und der Leber metabolisiert. Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 können deshalb den Metabolismus der Gestagene beeinflussen.
Eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen durch Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von Visanne reduzieren und zu Nebenwirkungen, wie z.B. ein verändertes uterines Blutungsmuster führen.
Eine erniedrigte Clearance von Sexualhormonen aufgrund einer Enzyminhibition kann die Exposition zu Dienogest erhöhen und damit zu Nebenwirkungen führen.

– Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion, z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin, und Produkte mit Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel innerhalb weniger Wochen gesehen. Nach Beendigung der Behandlung kann die Enzyminduktion über ca. 4 Wochen erhalten bleiben.
Die Wirkung von Rifampicin als CYP3A4-Induzierer wurde bei gesunden postmenopausalen Frauen untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin mit Estradiolvalerat-/Dienogest- Tabletten führte zu signifikantem Absinken der Steady-State-Konzentrationen und der systemischen Exposition von Dienogest und Estradiol. Die systemischen Expositionen von Dienogest und Estradiol im Steady-State gemessen als AUC (0-24h) waren um 83 % bzw. 44 % abgefallen.

– Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV/Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-hemmern, einschließlich Kombinationen mit HCV Inhibitoren, die Plasmakonzentrationen des Progestins erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in manchen Fällen klinisch relevant sein.

– Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen senken (Enzym-Inhibitoren)

Dienogest ist ein Substrat des Cytochrom P450 (CYP) 3A4.

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung des starken Enzym-Inhibitors Ketoconazol führte zu einer 2,9- fachen Erhöhung der AUC (0-24h) im Steady-State von Dienogest. Die gleichzeitige Verabreichung des moderaten Inhibitors Erythromycin führte zu einer Erhöhung der AUC (0-24h) von Dienogest im Steady-State um das 1,6-fache.

- ***Einfluss von Visanne auf andere Arzneimittel***

Basierend auf in-vitro-Hemmstudien ist eine klinisch relevante Wechselwirkung von Dienogest mit dem Cytochrom-P450-Enzym-vermittelten Metabolismus anderer Arzneimittel unwahrscheinlich.

- ***Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln***

Ein standardisiertes, fettreiches Essen hat die Bioverfügbarkeit von Visanne nicht beeinflusst.

- ***Laboruntersuchungen***

Die Anwendung von Gestagenen kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen (z.B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dienogest bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Visanne darf schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, da die Behandlung einer Endometriose während einer Schwangerschaft nicht erforderlich ist.

Stillzeit

Visanne soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Dienogest beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten von Tieren zeigten, dass Dienogest in die Milch von Ratten übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Visanne verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei den meisten Patientinnen wird während der Behandlung mit Visanne gemäß vorliegender Daten die Ovulation gehemmt. Dennoch handelt es sich bei Visanne nicht um ein Verhütungsmittel.

Wenn eine Kontrazeption gewünscht wird, sollte eine nicht-hormonale Methode gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gemäß verfügbarer Daten normalisiert sich der Menstruationszyklus innerhalb von zwei Monaten nach Absetzen von Visanne.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von Dienogest-haltigen Arzneimitteln wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgende Tabelle listet unerwünschte Wirkungen nach MedDRA Systemorganklassen (MedDRA SOCs). Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Nebenwirkungen treten häufiger während der ersten Monate der Behandlung mit Visanne auf und nehmen mit fortgesetzter Behandlung ab. Es kann zu Blutungsstörungen, wie Schmierblutungen, unregelmäßigen Blutungen oder Amenorrhoe kommen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwenderinnen von Visanne berichtet.

Die häufigsten unter der Behandlung mit Visanne berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (9,0%), Brustbeschwerden (5,4%), depressive Stimmung (5,1%) und Akne (5,1%).

Außerdem tritt bei der Mehrzahl der mit Visanne behandelten Patientinnen eine Veränderung des menstruellen Blutungsmusters auf. Menstruelle Blutungsmuster wurden anhand von Patientinnentagebüchern systematisch untersucht und mit Hilfe der von der WHO empfohlenen 90 Tage Referenzperioden Methode analysiert. In den ersten 90 Tagen der Behandlung mit Visanne wurden die folgenden Blutungsmuster beobachtet (n=290, 100%): Amenorrhoe (1,7%), seltene Blutungen (27,2%), häufige Blutungen (13,4%), unregelmäßige Blutungen (35,2%), verlängerte Blutungen (38,3%), normale Blutungen, d. h. keine der genann-

ten Kategorien (19,7%). In der vierten Referenzperiode wurden die folgenden Blutungsmuster beobachtet (n=149, 100%): Amenorrhoe (28,2%), seltene Blutungen (24,2%), häufige Blutungen (2,7%), unregelmäßige Blutungen (21,5%), verlängerte Blutungen (4,0%), normale Blutungen, d.h. keine der genannten Kategorien (22,8%). Veränderungen des menstruellen Blutungsmusters wurden nur in seltenen Fällen von den behandelten Patientinnen als unerwünschtes Ereignis angegeben (siehe Tabelle mit Nebenwirkungen).
Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) unter der Behandlung mit Visanne sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. In den einzelnen Gruppen der jeweiligen Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten werden definiert als „häufig“ (≥1/100 bis <1/10) und „gelegentlich“ (≥1/1.000 bis <1/100). Die Häufigkeiten basieren auf gepoolten Daten aus vier klinischen Studien an insgesamt 332 Patientinnen (100%).

Tabelle 1, Nebenwirkungstabelle, klinische Phase III-Studien, n=332

Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme Zunahme des Appetits
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung Schlafstörungen Nervosität Libidoverlust Stimmungswandel	Angst Depression Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Migräne	Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems Aufmerksamkeitsstörung
Augenerkrankungen		Augentrockenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus
Herzerkrankungen		Unspezifische Kreislaufstörungen Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit abdominelle Schmerzen Flatulenz geblähtes Abdomen Erbrechen	Diarrhoe Obstipation Bauchbeschwerden Gastrointestinale Entzündung Gingivitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne Alopezie	Trockene Haut Hyperhidrose Pruritus Hirsutismus Onychoklasis Schuppen Dermatitis Abnormales Haarwachstum Photosensible Pigmentierungsstörung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Knochenschmerzen Muskelkrämpfe Schmerzen in den Extremitäten Schweregefühl in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustbeschwerden Ovarialzysten Hitzewallungen Uterine/vaginale Blutungen inkl.	Vaginale Candidose Vulvovaginale Trockenheit Genitaler Ausfluss Beckenschmerzen

	Schmierblutungen	Atrophische Vulvovaginitis Gewebeveränderung in der Brust Fibrozystische Brusterkrankungen Brustverhärtung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	asthenischer Zustand Reizbarkeit	Ödeme

Verringerung der Knochendichte
In einer unkontrollierten klinischen Studie an 111 jugendlichen Frauen (12- < 18 Jahre), die mit Visanne behandelt wurden, wurden an 103 BMD Messungen durchgeführt. Ca. 72% dieser Probanden erfuhren eine Abnahme an BMD der Lendenwirbelsäule (L2-L4) nach 12 Anwendungsmonaten (siehe Abschnitt 4.4).
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Untersuchungen zur akuten Toxizität von Dienogest deuten nicht auf ein akutes Nebenwirkungsrisiko im Fall einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Tagesdosis hin. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die tägliche Einnahme von 20 - 30 mg Dienogest (eine 10- bis 15-mal höhere Dosis als in Visanne) über 24 Wochen wurde sehr gut vertragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Progestagene;
ATC-Code: G03DB08
Dienogest ist ein Nortestosteron-Derivat ohne androgene aber mit anti-androgener Aktivität, die etwa einem Drittel der Aktivität von Cyproteronacetat entspricht. Dienogest bindet an den Progesteron-Rezeptor im menschlichen Uterus mit nur 10% der relativen Affinität des Progesterons. Trotz seiner geringen Affinität zum Progesteron-Rezeptor hat Dienogest in vivo einen starken gestagenen Effekt. Dienogest hat in vivo keine signifikanten androgenen, mineralocorticoiden oder glucocorticoiden Eigenschaften.
Dienogest wirkt bei Endometriose durch Verringerung der endogenen Produktion von Estradiol und unterdrückt so die trophischen Effekte von Estradiol sowohl am eutopischen als auch am ektopischen Endometrium. Bei kontinuierlicher Gabe führt Dienogest zu einem hypoestrogenen, hypergestagenen endokrinen Zustand, der eine initiale Dezidualisierung endometrialen Gewebes, gefolgt von einer Atrophie endometriotischer Läsionen, hervorruft.
Daten zur Wirksamkeit
Die Überlegenheit von Visanne gegenüber Placebo wurde in einer 3-Monats-Studie an 198 Patientinnen mit Endometriose gezeigt. Die durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzen wurden auf einer visuellen Analogskala (0–100 mm) gemessen. Nach einer 3-monatigen Behandlung mit Visanne wurden eine statistisch signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo (Δ = 12,3 mm, 95-%-KI: 6,4–18,1, $p<0,0001$) und eine klinisch bedeutsame Reduzierung des Schmerzes gegenüber Therapiebeginn (mittlere Reduzierung = 27,4 mm ± 22,9) gezeigt.
Nach einer 3-monatigen Behandlung wurde bei 37,3% der mit Visanne behandelten Patientinnen eine Reduzierung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes um 50% oder mehr ohne relevante Erhöhung der begleitenden Schmerzmedikation erreicht (Placebo: 19,8%). Eine Reduzierung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes um 75% oder mehr ohne relevante Erhöhung der begleitenden Schmerzmedikation wurde bei 18,6% der mit Visanne behandelten Patientinnen erzielt (Placebo: 7,3%).
Die Fortführung der Placebo-kontrollierten Studie als offene Studie ließ auf eine kontinuierliche Verbesserung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes bei einer Behandlungsdauer von bis zu 15 Monaten schließen.
Die Placebo-kontrollierten Ergebnisse wurden durch Ergebnisse aus einer 6-monatigen aktiv kontrollierten Studie mit einem GnRH-Agonisten an 252 Patientinnen mit Endometriose unterstützt.
Drei Studien an insgesamt 252 Patientinnen, die eine tägliche Dosis von 2 mg Dienogest erhielten, zeigten nach einer 6-monatigen Behandlung einen ausgeprägten Rückgang der endometriotischen Läsionen.
In einer kleinen Studie (n=8 pro Dosisgruppe) führte eine tägliche Dosis von 1 mg Dienogest zu einem anovulatorischen Zustand nach einem Monat Behandlung. Visanne wurde nicht in größeren Studien auf kontra-

zeptive Wirksamkeit getestet.

Daten zur Sicherheit

Endogene Estrogenspiegel werden während der Behandlung mit Visanne moderat unterdrückt.

Langzeitdaten zu Knochendichte und Frakturrisiko unter Anwendung von Visanne liegen derzeit nicht vor. An 21 erwachsenen Patienten wurde die Knochendichte vor und nach einer 6-monatigen Behandlung mit Visanne untersucht. Es gab keine Verringerung der mittleren Knochendichte.

Bei 29 mit Leuprorelinacetat (LA) behandelten Patientinnen wurde nach derselben Behandlungsdauer eine mittlere Verringerung um 4,04% ± 4,84 gemessen (Δ zwischen den Gruppen = 4,29%; 95-%-KI: 1,93–6,66; p<0,0003).

Während einer bis zu 15-monatigen Behandlung mit Visanne n (n=168) wurden keine signifikanten Veränderungen der Mittelwerte von Standardlaborparametern (einschließlich Hämatologie, Blutchemie, Leberenzyme, Lipide und HbA1C) beobachtet.

Sicherheit bei Jugendlichen

Die Sicherheit von Visanne hinsichtlich der BMD wurden in einer unkontrollierten klinischen Studie über 12 Monate an jugendlichen Frauen (12 bis <18 Jahren) mit klinisch vermuteter oder bestätigter Endometriose untersucht. Die mittlere relative Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule (L2-L4) vom Ausgangswert bei 103 Patienten, bei denen die BMD gemessen wurde, betrug -1,2%. In einer Untermenge an Patienten mit verringerter BMD wurde eine follow-up Messung 6 Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt, die eine Erhöhung der BMD um -0,6% zeigte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 47 ng/ml werden nach etwa 1,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Tablette Visanne erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt circa 91%. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

Verteilung

Dienogest wird an Serumalbumin gebunden. Es bindet nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bzw. corticoidbindende Globulin (CBG). 10% der Gesamtserumkonzentration von Dienogest liegen als freies Steroid vor, 90% sind unspezifisch an Albumin gebunden.

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) von Dienogest beträgt 40 l.

Biotransformation

Dienogest wird vollständig über die bekannten Wege des Steroid-Metabolismus metabolisiert, wobei vorwiegend endokrinologisch inaktive Metaboliten entstehen. Basierend auf in-vivo- und in-vitro-Studien ist CYP3A4 das Hauptenzym im Stoffwechsel von Dienogest. Die Metaboliten werden sehr schnell ausgeschieden, so dass im Plasma vorwiegend unverändertes Dienogest zu finden ist.

Die metabolische Clearance-Rate (Cl/F) aus dem Serum beträgt 64 ml/min.

Elimination

Dienogest-Serumspiegel sinken in zwei Phasen. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 9–10 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg wird Dienogest nach Metabolisierung über Urin und Faeces etwa im Verhältnis 3:1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der renal ausgeschiedenen Metaboliten beträgt 14 Stunden. Ungefähr 86% der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden, die Hauptmenge davon vorwiegend über den Urin innerhalb der ersten 24 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach täglicher Einnahme steigt der Dienogest-Serumspiegel bei Erreichen der Steady-State-Bedingungen nach 4 Behandlungstagen auf das etwa 1,24fache. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Visanne kann aus der Pharmakokinetik nach einmaliger Gabe abgeleitet werden.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

Visanne wurde nicht speziell an Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Visanne wurde nicht an Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Kartoffelstärke

Povidon K 25
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten werden in Blisterpackungen aus grünem, transparenten Filmüberzug aus Polyvinylchloridfilm (PVDC), Polyvinylchloridfilm (PVC) und Aluminiumfolie verpackt (matte Seite heiß siegelfähig).

Packungsgrößen:

28, 84 und 168 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Herbststraße 6-10
1160 Wien

8. Zulassungsnummer

1–29018

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25. Februar 2010 / 31. März 2014

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.