

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <i>20170101</i>
Разрешение № <i>25260, 25-03-2014</i>
Одобрение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Визан 2 mg таблетки
Visanne 2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg диеногест (*dienogest*).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 62,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до белезникави, кръгли с диаметър 7 mm, плоски, със скосени ръбове таблетки, с изпъкнало релефно изображение "B" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на ендометриоза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

За перорално приложение.

Дозировка:

Дозировката за Визан е една таблетка дневно без прекъсване, за предпочитане приета по едно и също време на деня с малко течност според нуждите. Таблетката може да се приема с или без храна.

Таблетките трябва да се приемат без прекъсване независимо от наличието или липсата на вагинално кървене. Когато едната опаковка свърши, трябва да се продължи със следващата без прекъсване.

Няма опит за лечение с Визан на пациенти с ендометриоза, продължило повече от 15 месеца.

Лечението може да започне във всеки ден от менструалния цикъл.

Всяка хормонална контрацепция трябва да бъде преустановена преди започване на лечение с Визан. Ако е необходимо прилагането на контрацепция, трябва да се използват нехормонални контрацептивни методи (напр. бариерен метод).



Поведение при пропуснат прием на таблетки:

Ефикасността на Визан може да бъде намалена в случай на пропуснат прием на таблетки, повръщане и/или диария (ако се появят в рамките на 3-4 часа след приема на таблетка). Ако бъдат пропуснати приеми на една или две таблетки, жената трябва да приеме само една таблетка, веднага след като се сети за това и после трябва да продължи на следващия ден в обичайното време. Неабсорбирана поради повръщане или диария таблетка би трябвало да бъде заменена с прием на друга таблетка.

Допълнителна информация за специфични групи пациенти

Педиатрична популация:

Визан не е предназначен за деца преди настъпване на менархе. Не са установени безопасността и ефикасността на Визан при девойки (от менархе до 18 години).

Гериатрична популация:

Няма релевантни показания за използване на Визан при гериатричната популация.

Пациенти с чернодробно увреждане:

Визан е противопоказан при пациенти с налично или минало тежко чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане:

Няма данни, които да предполагат необходимост от корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

4.3 Противопоказания

Визан не трябва да се използва при наличие на което и да е от следните противопоказания, които частично се базират на информация от други продукти, които съдържат само прогестерон. Ако по време на употребата на Визан се прояви някое от тези състояния, лечението трябва да бъде незабавно преустановено.

- активни венозни тромбемболични нарушения
- артериално или сърдечно-съдово заболяване, в момента или в миналото (напр. инфаркт на миокарда, мозъчносъдов инцидент, исхемична болест на сърцето)
- захарен диабет с ангажиране на съдовете
- наличие на или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, докато не настъпи възстановяване на стойностите на лабораторните показатели, отразяващи функцията на черния дроб в референтни граници
- наличие на или анамнеза за чернодробни тумори (злокачествени или доброкачествени)
- известни или суспектни малигноми, които са зависими от половите хормони
- недиагностицирано вагинално кървене
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Понеже Визан представлява продукт, който съдържа само прогестаген, може да се приемат специалните предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до съдържащи само прогестаген лекарства, се отнасят и за Визан, въпреки че не всички предупреждения и предпазни мерки са базирани на съответни данни от клиничните проучвания с Визан.



Ако някое от състоянията/рискните фактори, които са изброени по-долу, е налице или се влоши, трябва да се направи индивидуален анализ на съотношението полза/риск преди да бъде започнато или продължено лечението с Визан.

- Обилно маточно кървене

Маточното кървене, напр. при жени с аденомиоза на матката или лейомиоми на матката може да се влоши при употреба на Визан. Ако кървенето е обилно и продължително в хода на времето, това може да доведе до анемия (тежка в някои случаи). При развитие на анемия трябва да се обмисли преустановяване на приема на Визан.

- Промени в характеристиките на кървенето

Мнозинството пациентки, лекувани с Визан, имат промени в характеристиките на менструалното си кървене (вж. точка 4.8).

- Циркулаторни нарушения

От епидемиологичните проучвания има малко доказателства за връзка между съдържащи само прогестаген лекарства и повишения риск за инфаркт на миокарда или мозъчна тромбемболия. Повишеният риск за сърдечно-съдови и мозъчни инциденти е по-скоро свързан с напредването на възрастта, хипертонията и тютюнопушенето. При жени с хипертония, рискът от инсулт може да бъде леко повишен от лекарства, които съдържат само прогестаген.

Въпреки, че това не е статистически значимо, някои проучвания показват, че е възможно да съществува леко повишен риск от венозна тромбемболия (тромбоза на дълбоките вени, белодробна тромбемболия), свързани с употребата на съдържащи само прогестаген лекарства. Общопризнатите рискови фактори за венозна тромбемболия (VTE) включват наличие на фамилна анамнеза (VTE при братя/сестри или при родител, появила се в относително по-ранна възраст), възрастта, затлъстяването, продължително обездвижване, големи хирургични интервенции или тежка травма. В случай на продължително обездвижване е препоръчително да се спре употребата на Визан (в случай на елективна хирургична интервенция - поне четири седмици предварително) и да не се подновява лечението поне две седмици след пълното възстановяване на двигателната активност.

Трябва да се отчита повишеният риск за тромбемболия в следродилния период.

Лечението трябва да се спре незабавно, ако има симптоми на артериална или венозна тромбемболия или при съмнение за такова.

- Тумори

Един метаанализ на 54 епидемиологични проучвания съобщава за наличие на леко повишен относителен риск (OR = 1,24) за откриване на рак на гърдата при жени, които използват перорални контрацептиви (ПК), главно при използване на препарати на база естроген-прогестаген. Този повишен риск постепенно намалява в рамките на 10 години след преустановяване употребата на комбинирани перорални контрацептиви (КПК). Понеже ракът на гърдата е рядък при жени под 40-годишна възраст, относително малко е повишението на броя на диагностицирани с рак на гърдата при използващи в момента или до скоро използвали КПК, отнесено към общия риск за рак на гърдата. Рискът за откриване на рак на гърдата при използващи лекарства, които съдържат само прогестаген, е вероятно от същата величина като този, свързан с употребата на КПК. За лекарства, които съдържат само прогестаген, обаче, данните са на база много по-малка популация по отношение на броя на случаи и следователно заключението за тях е с по-малка стойност в сравнение с КПК. Тези проучвания не дават доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваната склонност за повишен риск може да се дължи на по-ранно диагностициране на рака на гърдата при използващи ПК, на биологичните ефекти на ПК или на комбинацията от двете. Има тенденция ракът на гърдата



диагностициран при използващи ПК, да не е толкова клинично напреднал, колкото при пациентки, които никога не са използвали ПК.

В редки случаи има съобщения за доброкачествени чернодробни тумори и още по-рядко – за злокачествени чернодробни тумори при пациенти, употребяващи хормонални субстанции като тези, съдържащи се във Визан. В изолирани случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. В диференциално-диагностично отношение трябва да се мисли и за чернодробен тумор при наличие на силна болка в горната част на корема, уголемяване на черния дроб или интраабдоминален кръвоизлив при жени, приемащи Визан.

- Остеопороза

При пациенти с повишен риск за развитие на остеопороза е необходимо внимателно преценяване на съотношението полза-риск преди започване на лечението с Визан, понеже ендогенните нива на естрогените са умерено понижени по време на лечението с Визан (вж. точка 5.1).

- Други състояния

Пациентки, които имат анамнеза за депресия, трябва да бъдат внимателно следени и приемът на лекарството трябва да се преустанови, ако депресията отново се засили до тежка степен.

Най-общо, няма данни диеногест да повлиява кръвното налягане при нормотензивни жени. Ако обаче по време на употребата на Визан се развие устойчива, клинично значима хипертония, се препоръчва да се спре лечението с Визан и да се лекува хипертонията.

Повторната поява на холестатична жълтеница и/или сърбеж, които са се появили за първи път по време на бременост или предходна употреба на полови стероиди, налага прекратяване на лечението с Визан.

Диеногест е възможно да има лек ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс. Жени диабетички и особено тези, които имат анамнеза за гестационен захарен диабет, трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на приема на Визан.

Възможно е случайна поява на хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма на бременността. Жените със склонност за развитие на хлоазма трябва да избягват експозиция на слънчева или ултравиолетова радиация по време на приема на Визан.

Бременностите, възникнали при жени, които използват за контрацепция лекарства, които съдържат само прогестаген, са с по-висока вероятност да са ектопични в сравнение с бременностите при жени, които използват комбинирани перорални контрацептиви. По тази причина при жени с анамнеза за извънматочна бременност или за нарушения на тубарната функция решението за употребата на Визан трябва да бъде взето само след внимателна преценка на ползите и рисковете.

Възможно е по време на употребата на Визан да се появят персистиращи овариални фоликули (често наричани функционални овариални кисти). Повечето от тези фоликули са асимптоматични, въпреки че в някои случаи са съпроводени от тазова болка.

- Лактоза

Всяка таблетка Визан съдържа 62,8 mg лактоза монохидрат. Пациентите с редките наследствени форми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром, които са на безлактозна диета, трябва да имат предвид количеството на това вещество, което се съдържа във Визан.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Ефекти на други лекарствени продукти върху Визан

- Индивидуални ензимни индуктори или инхибитори (CYP3A4)

Прогестагените, включително диеногест се метаболизират основно от системата на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), локализирана в чревната лигавица и в черния дроб. По тази причина индукторите или инхибиторите на CYP3A4 могат да повлияят метаболизма на прогестагенови лекарства.

Засиленият клирънс на полови хормони поради ензимна индукция може да намали терапевтичния ефект на Визан и може да доведе до нежелани ефекти напр. промени в характеристиките на маточното кървене.

Пониженият клирънс на полови хормони поради ензимна инхибиция може да увеличи експозицията на диеногест и може да доведе до нежелани лекарствени реакции.

- Субстанции, способни да индуцират ензими

Възможно е да се развият взаимодействия с лекарства (напр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин и евентуално още с окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин, невирапин и продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)), които индуцират микрозомалните ензими (напр. ензимите на цитохром P450), което може да доведе до повишен клирънс на половите хормони.

Максималната ензимна индукция обикновено не се установява в продължение на 2-3 седмици, но след това е възможно да бъде постоянна в продължение на поне 4 седмици след прекратяване на лечението.

Ефектът на CYP 3A4 индуктора рифампицин е проучен при здрави жени в постменопаузата. Едновременното приложение на рифампицин и таблетки естрадиолов валерат/диеногест е довело до значително понижение на равновесните концентрации и системната експозиция на диеногест и естрадиол. Системната експозиция на диеногест и естрадиол в стационарно състояние, измерени чрез AUC (0-24h), са били намалени съответно с 83% и 44%.

- Субстанции, способни да инхибират ензими

Известните инхибитори на CYP3A4 като азолните антимиотични лекарства (напр. кетоконазол, итраконазол, флуконазол), циметидин, верапамил, макролидните антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин и рокситромицин), дилтиазем, протеазните инхибитори (напр. ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир), антидепресантите (напр. нефазодон, флувоксамин, флуоксетин) и сокът от грейпфрут биха могли да повишат плазмените нива на прогестагените и това да доведе до нежелани лекарствени реакции.

В рамките на едно проучване за ефекта на инхибиторите на CYP3A4 (кетоконазол, еритромицин) върху комбинацията на естрадиолов валерат/диеногест, равновесните плазмени нива на диеногест за били повишени. Едновременното приложение със силния инхибитор кетоконазол е довело до 186% повишение на AUC (0-24h) в стационарното състояние за диеногест. При едновременно приложение с умерения инхибитор еритромицин AUC (0-24h) за диеногест в равновесно състояние е била повишена с 62%.

Не е известно клиничното значение на тези взаимодействия.



- Ефекти на диеногест върху други лекарствени продукти

Базирайки се на *in vitro* проучвания за инхибиране, клинично релевантни взаимодействия на диеногест и цитохром P450 медирания метаболизъм на други лекарствени продукти са малко вероятни.

Обърнете внимание: Трябва да се провери в продуктовата информация на едновременно прилаганите лекарства за откриване на евентуални взаимодействия.

- Взаимодействия с храна

Стандартизирана богата на мазнини храна не е повлияла бионаличността на Визан.

- Лабораторни изследвания

Употребата на прогестагени може да повлияе върху резултатите от определени лабораторни показатели, включително биохимични параметри, отразяващи чернодробната, щитовидната, надбъбречната и бъбречната функции, плазмените нива на (транспортни) протеини (напр. свързващия кортикостероиди глобулин и липидни/липопротеинови фракции), параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на коагулацията и фибринолизата. Промените най-общо остават в референтни граници.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на диеногест при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Визан не трябва да се прилага на бременни жени понеже няма нужда от лечение на ендометриоза по време на бременност.

Кърмене

Не се препоръчва лечение с Визан по време на кърмене.

Не е известно, дали диеногест се екскретира с кърмата. Данните при опитни животни показват екскреция на диеногест с кърмата при плъхове.

Необходимо е да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се предпочете въздържане от лечение с Визан, като се отчитат ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за жената.

Фертилитет

Базирайки се на наличните данни, при мнозинството пациентки овулацията е инхибирана по време на лечението с Визан. Визан обаче не е контрацептивно средство.

Ако е необходима контрацепция, трябва да се използва нехормонален метод (вж. точка 4.2).

На база на наличните данни, менструалният цикъл се нормализира в рамките на 2 месеца след прекратяване на лечението с Визан.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при жени, използващи продукти, които съдържат диеногест.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени ефекти са по-чести през първите месеци след започване на лечението с Визан и в хода на продължителното лечение отслабват. Възможни са промени в характеристиките на кървенето, като слабо зацапващо извънменструално кървене, нередовно кървене или аменорея. Има съобщения за следните нежелани лекарствени реакции при употреба на Визан.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при лечение с Визан са главоболие (9,0%), дискомфорт в гърдите (5,4%), депресивно настроение (5,1%) и акне (5,1%).

В допълнение към това, мнозинството пациентки, лекувани с Визан, имат промени в характеристиките на менструалното им кървене. Характеристиките на менструалното кървене са били систематично оценявани чрез дневниците на пациентките и са били анализирани по метода на СЗО за 90-дневен референтен период. По време на първите 90 дни лечение с Визан е наблюдавано кървене със следните характеристики (n=290; 100%): аменорея (1,7%), нечесто кървене (27,2%), често кървене (13,4%), нередовно кървене (35,2%), продължително кървене (38,3%), нормално кървене, т.е. никое от предходните (19,7%). По време на четвъртия референтен период е наблюдавано кървене със следните характеристики (n=149; 100%): аменорея (28,2%), нечесто кървене (24,2%), често кървене (2,7%), нередовно кървене (21,5%), продължително кървене (4,0%), нормално кървене, т.е. никое от предходните (22,8%). Промените в характеристиките на менструалното кървене само случайно са били съобщавани от пациентките като нежелани събития (вижте таблицата с нежеланите събития).

Честотите на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) според системно-органните класове по MedDRA (MedDRA system organ classes - MedDRA SOC), които се съобщават за Визан, са обобщени в следващата таблица. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се дефинират като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота за НЛР, получени от спонтанни съобщения, от които не може да се определи честотата им. Честотите са определени от обобщени данни от четири клинични проучвания, включващи 332 пациента (100%).

Таблица 1, Таблица на нежеланите лекарствени реакции, клинични проучвания от фаза III, N=332



Системо органна класификация	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	повишаване на телесното тегло	намаляване на телесното тегло, повишен апетит
Психични нарушения	депресивно настроение, нарушения на съня, нервност, загуба на либидо, променливо настроение	тревожност, депресия, променливо настроение
Нарушения на нервната система	главоболие, мигрена	вегетативна дистония, нарушения на вниманието
Нарушения на очите		сухота на очите
Нарушения на ухото и лабиринта		тинитус
Сърдечни нарушения		неспецифични циркулаторни системни разстройства, палпитации
Съдови нарушения		хипотония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		диспнея
Стомашно-чрев ни нарушения	гадене, коремна болка, отделяне на газове, разтягане на корема, повръщане	диария, запек, коремен дискомфорт, стомашно-чревни възпаления, гингивит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	акне, алопеция	сухота на кожата, хиперхидроза, пруритус, хирзутизъм, онихоклазис, пърхут, дерматит, прекомерно окосмяване, реакции на фоточувствителност, нарушена пигментация
Нарушения на мускулно-селе тната система и съединителната тъкан	болки в гърба	костни болки, мускулни спазми, болки в крайниците, усещане за тежест в крайниците



Системо органна класификация	Чести	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		инфекции на пикочните пътища
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	дискомфорт в гърдите, овариални кисти, горещи вълни изчервяване, маточно / вагинално кървене, включително слабо зацапващо извънменструално кървене	вагинална кандидоза, вулвовагинална сухота, генитална секреция, тазова болка, атрофичен вулвовагинит, бучка в гърдата, фиброкистозна мастопатия, втвърдяване на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астенични състояния раздразнимост	отоци

4.9 Предозиране

Проучванията за остра токсичност на диеногест не са показали риск за остри нежелани реакции в случаи на прием по непредпазливост на доза, многократно надвишаваща дневната терапевтична доза. Няма специфичен антидот. Ежедневен прием на 20-30 mg диеногест (10 до 15 пъти по-висока доза от тази във Визан) в продължение на 24 седмици е бил добре толериран.

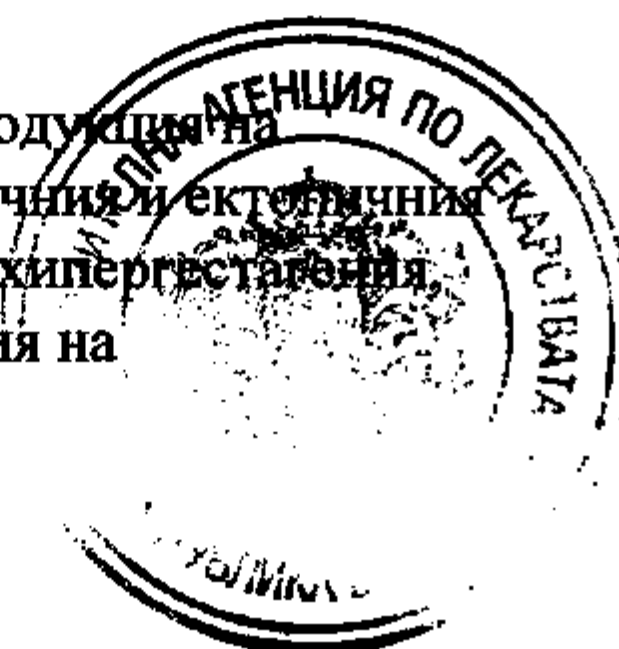
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: прогестагени; АТС код: G03DB08

Диеногест представлява нестероидно производно без андрогенна и дори с антиандрогенна активност от порядъка на около една трета от тази на ципротеронов ацетат. Диеногест се свързва към прогестероновите рецептори на човешката матка с афинитет 10% от относителния афинитет на прогестерона. Въпреки ниския му афинитет към прогестероновия рецептор, диеногест притежава силен прогестагенов ефект *in vivo*. Диеногест няма значима андрогенна, минералкортикоидна или глюкокортикоидна активност *in vivo*.

Диеногест въздейства върху ендометриозата чрез понижаване на ендогенната продукция на естрадиол и по този начин потиска трофичния ефект на естрадиола върху еутопичния и ектопичния ендометриум. При непрекъснато прилагане диеногест води до хипоестрогения и хипергестагения, които определят децидуализация на ендометриалната тъкан, последвана от атрофия на ендометриозните лезии.



Дани по отношение на ефикасността:

Клиничната ефикасност на Визан спрямо плацебо са демонстрирани при едно 3-месечно проучване, обхващащо 198 пациентки с ендометриоза. Свързаната с ендометриозата тазова болка е била измерена чрез визуална аналогова скала (0-100 mm). След 3 месеца лечение с Визан са демонстрирани статистически значими разлики в сравнение с плацебо ($\Delta=12,3$ mm; 95%CI: 6,4-18,1; $p<0,0001$) и клинично значимо намаление на болката в сравнение с изходните нива (средно намаление = $27,4$ mm \pm 22,9).

След 3 месеца лечение е постигнато намаление на свързаната с ендометриозата тазова болка с 50% или повече без релевантно повишаване на едновременния прием на аналгетици при 37,3% от пациентките на лечение с Визан (плацебо: 19,8%); намаление на свързаната с ендометриозата тазова болка със 75% или повече без релевантно повишаване на едновременния прием на аналгетици при 18,6% от пациентките на лечение с Визан (плацебо: 7,3%).

Отвореното продължение на това плацебо-контролирано проучване показва продължаващо подобрене на свързаната с ендометриозата тазова болка за период на лечение до 15 месеца.

Резултатите от плацебо - контролираните проучвания се потвърждават от резултатите, получени при едно 6 месечно проучване с активна контрола с агонист на GnRH, обхващащо 252 пациентки с ендометриоза.

Три проучвания, обхващащи общо 252 пациенти, които получават дневна доза от 2 mg диеногест, показват значително намаление на ендометриозните лезии след 6 месеца лечение.

В едно проучване с малък брой пациенти ($n=8$ във всяка дозова група) е установено, че дневната доза от 1 mg диеногест индуцира ановулаторно състояние след 1 месец лечение. Контрацептивната ефикасност на Визан не е проучвана в проучвания с по-голям брой пациенти.

Данни по отношение на безопасността:

Нивата на ендогенните естрогени са умерено понижени по време на лечението с Визан.

Към момента няма данни от дългосрочното приложение по отношение на костната минерална плътност и риска за фрактури при използващи Визан. Костната минерална плътност е била оценена при 21 пациентки преди и след 6 месеца лечение с Визан и не е установено понижаване на средната костна минерална плътност. При 29 пациентки, лекувани с леупрорелин ацетат (LA) е установено средно намаление с $4,04\% \pm 4,84\%$ след същия период (Δ между групите = 4,29%; 95%ДИ: 1,93-6,66; $p<0,0003$).

Не са наблюдавани значими промени на средните стойности на рутинно определяните лабораторни параметри (вкл. хематологични, биохимични, трансаминази, алкална фосфатаза, гама-глутамил транспептидаза, липиди и HbA1c) по време на лечението с Визан за до 15 месеца ($n=168$).

5.2 Фармакокинетични свойства

• Абсорбция

Приложен перорално, диеногест се абсорбира бързо и почти изцяло. Пиковите серумни концентрации от 47 ng/ml се достигат около 1,5 часа след приема на еднократна доза. Бионаличността е около 91%. Фармакокинетиката на диеногест е пропорционална на дозата в дозовия интервал 1-8 mg.



- Разпределение

Диеногест се свързва със серумния албумин и не се свързва със свързващия половите хормони глобулин (SHBG - sex hormone binding globulin) или свързващия кортикоиди глобулин (CBG - corticoid binding globulin). 10% от общата серумна концентрация на лекарството е под формата на свободен стероид, 90% са неспецифично свързани към албумина.

Обемът на разпределение (V_d/F) на диеногест е 40 l.

- Метаболизъм

Диеногест се метаболизира напълно чрез познатите пътища на метаболизъм на стероидите, чрез образуване на предимно ендокринологично неактивни метаболити. Базирайки се на *in vivo* проучвания, CYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на диеногест. Метаболитите се екскретират много бързо, така че непромененият диеногест в плазмата е основната фракция.

Скоростта на метаболитния клирънс от серума Cl/F е 64 ml/min.

- Елиминация

Серумните нива на диеногест се понижават в две фази. Терминалната диспозиционна фаза се характеризира с време на полуживот от приблизително 9-10 часа. Диеногест се екскретира под формата на метаболити, които се екскретират с урината и фекалиите в съотношение 3:1 след перорално приложение на 0,1 mg/kg. Полуживотът на екскрецията на метаболитите с урината е 14 часа. След перорално приложение приблизително 86% от приложената доза се елиминира в рамките на 6 дни, като по-голямата част от това количество се екскретира в рамките на 24 часа, основно с урината.

- Равновесно състояние

Фармакокинетиката на диеногест не се повлиява от нивата на SHBG. След ежедневен прием серумните нива на медикамента се повишават приблизително 1,24 пъти, достигайки равновесно състояние след 4 дни лечение. Фармакокинетиката на диеногест след многократно приложение на Визан може да бъде предсказана на база фармакокинетиката на еднократна доза.

- Фармакокинетика при особени популации

Визан не е бил проучван специфично при пациентки с бъбречно увреждане. Визан не е бил проучван при индивиди с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специални рискове за хора на база на конвенционалните изпитвания за хронична токсичност, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност. Трябва да се има пред вид, обаче, че половите хормони могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кросповидон
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат



Микрокристална целулоза
Картофено нишесте
Повидон К 25
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са в блистерна опаковка, състояща се от зелени прозрачни фолия от поливинилиден хлорид (PVDC)/поливинилхлорид (PVC) и метални фолия от алуминий (матовата страна не може да се запечатва).

Видове опаковки:
28, 84 и 168 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
Muellerstrasse 178, 13353 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-7003/23.02.2010 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.02.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2011

