



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Визан 2 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 2 mg диеногест.

Експципиенс: секоја таблета содржи 62,8 mg лактоза монохидрат.

За целосен список на експципиенси, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

Бели до беложолтеникави/сивобели, тркалезни, рамни таблети со коси рабови, со втиснато "B" од едната страна на таблетата и со дијаметар од 7 мм.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лечење на ендометриоза.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Начин на употреба:

За орална употреба.

Дозирање:

Дозирањето на Визан е една таблета дневно без прекини, со тоа што најдобро е да се зема секој ден во исто време и да се испие со доволна количина на течност. Таблетата може да се земе со или без храна.

Таблетите мора да се примаат постојано без оглед на вагиналното крварење. Кога ќе заврши едно пакување, треба веднаш да се започне со ново без да се прави прекин.

Немаме искуство со лекување со Визан >15 месеци кај пациенти со ендометриоза.

Лекувањето може да започне на било кој ден од менструалниот циклус.



Треба да се прекине земањето на секаква хормонална контрацепција пред да се започне со Визан. Ако има потреба од контрацепција, треба да се користат нехормонални контрацептивни методи (на пр. метод на попречување).

Постапување во случај на пропуштени таблети:

Делотворноста на Визан може да биде намалена во случај на пропуштени таблети, повраќање и/или дијареа (ако се појават во рок од 3-4 часа по земањето на таблетата). Во случај на една или повеќе пропуштени таблети, жената треба да земе само една таблета, веднаш штом ќе се сети, а следниот ден треба да продолжи со земање на таблета во вообичаеното време. Таблета која не се апсорбирала поради повраќање или дијареа треба исто така да се надомести со уште една таблета.

Дополнителни информации за посебни групи на население

Педијатриско население:

Визан не е индициран кај деца пред првиот менструален циклус. Безбедноста и делотворноста на Визан кај адолесценти (прв менструален циклус до 18 години) сèуште не е утврдена.

Геријатриско население:

Нема релевантни индикации за употреба на Визан кај геријатриско население.

Пациенти со хепатално оштетување:

Визан е контраиндициран кај пациенти со постоечко или минато сериозно хепатално заболување (погледнете во делот 4.3).

Пациенти со ренално оштетување:

Не постојат податоци кои наведуваат на потреба за дозно прилагодување за пациенти со ренално оштетување.

4.3 Контраиндикации

Визан не треба да се употребува во присуство на некоја од подолу наведените состојби, коишто се делумно изведени од информациите за други препарати што содржат само прогестерон. Ако се појави некоја од овие состојби во текот на употребата на Визан, третманот мора веднаш да се прекине.

- активно венозно тромбоемболично нарушување
- артериско и кардиоваскуларно заболување, поранешно или сегашно (на пр. миокардијален инфаркт, цереброваскуларен инсулт, исхемично срцево заболување)
- дијабетес мелитус со васкуларно вклучување
- постоење или историја на сериозно хепатално заболување при што вредностите на функцијата на црниот дроб сèуште не се вратени во нормала
- постоење или историја на тумори на црниот дроб (бенигни или малигни)
- постоење или сомнение за постоење на хормонално зависни малигности
- недијагностицирано вагинално крварење
- хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиентите



4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Бидејќи Визан е препарат што содржи само прогестерон, може да се заклучи дека посебните мерки на претпазливост и посебните предупредувања кои важат при употребата на препарати што содржат само прогестерон се валидни и при употребата на Визан, иако сите мерки на претпазливост и посебни предупредувања не се засновани врз соодветни наоди од клиничките студии со Визан.

Ако постои или ако дојде до влошување на некој од условите/ризичните фактори што се подолу наведени, треба да се изведе индивидуална анализа на ризикот и користа пред да се започне или продолжи со третман со Визан.

- Сериозно крварење на матката

Крварењето на матката, на пример кај жени со аденомиоза на матката или леомиом на матката, може да се влоши со употреба на Визан. Ако крварењето е обилно и долготрајно, може да дојде до анемија (во некои случаи доаѓа до сериозна анемија). Во случај на анемија треба да се размисли за прекинување на Визан.

- Промени при вообичаеното месечно крварење

Најголем број на пациентки кои се лечат со Визан доживуваат промени при своето вообичаено месечно крварење (погледнете во делот 4.8).

- Циркулаторни нарушувања

Од епидемиолошките студии нема многу докази за поврзаност помеѓу препаратите што содржат само прогестерон и зголемен ризик од миокардијални инфаркти или церебрален тромбоемболизам. Поточно, ризикот од кардиоваскуларни и церебрални настани се поврзува со зголемената возраст, хипертензијата и пушењето. Кај жените со хипертензија ризикот од мозочен удар може незначително да се зголеми од препарати што содржат само прогестерон.

Иако тоа не е статистички значајно, некои студии покажуваат дека може да постои малку зголемен ризик од венозен тромбоемболизам (длабока венозна тромбоза, пулмонарен емболизам) кој се поврзува со употребата на препарати кои содржат само прогестерон. Општо прифатените ризични фактори за венозен тромбоемболизам (ВТЕ) опфаќаат позитивна лична или семејна историја (ВТЕ кај брат/сестра или кај родител на релативно мала возраст), возраст, зголемена тежина, продолжена имобилизација, поголем оперативен зафат или поголема траума. Во случај на долготрајна имобилизација се препорачува да се прекине со употребата на Визан (во случај на елективна операција најмалку четири недели претходно) и да не се продолжува со третманот сè додека не поминат две недели од комплетната ремобилизација.

Мора да се земе во предвид и зголемениот ризик од тромбоемболизам во пуерпериумот.

Лекувањето треба веднаш да се прекине ако постојат симптоми на артериски или венозен тромботички настан или ако постои сомневање за нивно постоење.

- Тумори

Мета-анализата од 54 епидемиолошки студии покажа дека постои незначително зголемен релативен ризик ($RR = 1.24$) да се дијагностицира рак на дојка кај жени кои тековно употребуваат орални средства за контрацепција (ОК), воглавно користејќи препарати со естроген-прогестерон.



Дополнителниот ризик постепено исчезнува во текот на период од 10 години после прекинувањето на употребата на комбинирани ОК (КОК). Ракот на дојка е редок кај жени помлади од 40 години, па затоа и зголемениот број на дијагнози на рак на дојка кај тековните и скорешните кориснички на КОК е мал во споредба со вкупниот ризик од рак на дојка. Ризикот од дијагноза на рак на дојка кај кориснички на препарати кои содржат само прогестерон е веројатно со слична магнитуда како и ризикот поврзан со комбинирани средства за контрацепција (КОК). Меѓутоа, податоците за препаратите кои содржат само прогестерон се засновани на мошне помала популација на кориснички, па се помалку убедливи отколку оние за КОК. Овие студии не даваат докази за причината. Забележаниот модел на зголемен ризик може да се должи на поранешна дијагноза на рак на дојка кај кориснички на орални средства за контрацепција (КОК), на биолошките ефекти од ОК, или на комбинација од едното и другото. Дијагностицираните ракови на дојка кај корисничките на ОК се со тенденција да бидат помалку клинички напреднати отколку кај оние кои никогаш не користеле ОК.

Во ретки случаи пријавени се бенигни тумори на црниот дроб, а уште поретки се малигните тумори на црниот дроб кај кориснички на хормонални супстанции како онаа што ја содржи Визан. Во изолирани случаи, овие тумори довеле до интра-абдоминални хеморагии кои се опасни по живот. Хепаталниот тумор треба да се има во предвид кај диференцијални дијагнози со силни болки во горниот абдомен, зголемен црн дроб или знаци на интра-абдоминална хеморагија кои се појавиле кај жени кои го земаат Визан.

- Остеопороза

Кај пациентки со зголемен ризик од остеопороза треба да се направи внимателна проценка на ризикот и користа пред да се започне со Визан, бидејќи нивоата на ендоген естроген се умерено намалени за време на третманот со Визан (погледнете во делот 5.1).

- Други состојби

Пациентките коишто имаат историја на депресија треба внимателно да се следат, а лекот треба да се прекине ако депресијата се повтори во сериозни размери.

Се покажува дека диеногест воглавно не влијае на крвниот притисок кај нормотензивни жени. Меѓутоа, ако се развие потврдена клинички значајна хипертензија за време на употребата на Визан, се советува повлекување на Визан и лечење на хипертензијата.

При повторна појава на холестатична жолтица и/или пруритус коишто првпат се појавиле во текот на бременоста или при претходна употреба на сексуални стероиди, потребно е прекинување на Визан.

Диеногест може да има незначителен ефект врз периферната инсулинска резистентност и гликозната толеранција. Дијабетичарките, особено оние со историја на гестационен дијабетес мелитус, треба внимателно да се следат додека земаат Визан.

Повремено може да се појави клоазма, особено кај жени со историја на клоазма гравидарум. Жените кои имаат склоност кон клоазма треба да избегнуваат изложување на сонце или на ултравиолетово зрачење додека земаат Визан.

Бременостите кои се случуваат помеѓу корисничките на препарати за контрацепција кои содржат само прогестерон имаат поголема веројатност да бидат ектопични, отколку бременостите помеѓу корисничките на комбинирани орални средства за контрацепција. Според тоа, за употребата на Визан кај жени со историја на екстраутерина бременост или намалена функција на јајцеводите треба да се реши само после внимателно одмерување на корисноста споредена со ризиците.



Во текот на употребата на Визан може да се појават упорни оваријални фоликули (честопати нарекувани функционални оваријални цисти). Повеќето од тие фоликули се асимптоматични, иако некои од нив може да бидат придружени од пелвична болка.

- Лактоза

Секоја таблета на Визан содржи 62,8 мг на лактозен монохидрат. Пациентките коишто имаат наследни проблеми со нетолеранција на галактоза, Лап-лактозен недостаток или малапсорпција на гликоза-галактоза и кои се на диета без лактоза, треба да го земат во предвид количеството на лактоза кое е содржано во Визан.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

- Ефекти од други лекови врз Визан

- Индивидуални ензимски предизвикувачи или инхибитори (CYP3A4)

Прогестероните кои содржат диеногест се метаболизираани главно од цитохромскиот P450 3A4 систем (CYP3A4), којшто се наоѓа во интестиналната мукоза и во црниот дроб. Според тоа, предизвикувачите или инхибиторите на CYP3A4 може да влијаат врз метаболизмот на лекот со прогестерон.

Зголемениот клиренс на сексуални хормони кој е резултат на ензимска индукција, може да го намали терапевтскиот ефект на Визан и да доведе до несакани дејства, на пр. промени во профилот на матичното крварење.

Намалениот клиренс на сексуални хормони кој е резултат на ензимска инхибиција, може да ја зголеми изложеноста на диеногест и да доведе до несакани дејства.

- Супстанции со својства на ензимски предизвикувачи

Може да се појават интеракции со лекови (на пр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин, а можно е и со окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин, неврапин и производи кои содржат *Hypericum perforatum*) кои предизвикуваат микросомални ензими (на пр. цитохромни ензими P450) што можат да доведат до намален клиренс на сексуалните хормони.

Максималната ензимска индукција воглавно не се забележува до 2-3 недели, но потоа може да се одржи во текот на најмалку 4 недели по прекинувањето на терапијата.

Ефектот од CYP 3A4 предизвикувачот рифампицин беше проучуван кај здрави постменопаузални жени. Кoadминистрацијата на рифампицин со естрадиол валерат/диеногест таблети довела до значително намалување на стабилните концентрации и системски изложувања на диеногест и естрадиол. Системското и постојано изложување на диеногест и естрадиол, измерено од AUC(0-24h), било намалено за 83% и 44%, респективно.

- Супстанции со својства на ензимски инхибитори

Познатите инхибитори на CYP3A4, како што се азолните антифунгални препарати (на пр. кетоконазол, итраконазол, флуконазол), циметидин, верапамил, макролидите (на пр. еритромицин, кларитромицин и рокситромицин), дилитиазем, протезните инхибитори (на пр. ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир), антидепресивите (на пр. нефазодон,



флувоксамин, флуоксетин), како и сокот од цитрон може да ги зголемат нивоата на плазма на прогестероните и да доведат до несакани дејства.

Во една студија која го испитувала ефектот од инхибиторите на CYP3A4 (кетоконазол, еритромицин) во комбинација со естрадиол валерат/диеногест, стабилните нивоа на диеногест плазма се зголемиле. Кoadминистрацијата со силниот инхибитор кетоконазол довела до 186% зголемување на AUC(0-24h) при стабилна состојба на диеногест. Кога се коадминистрирало со умерениот инхибитор еритромицин, AUC (0-24h) на диеногест при стабилна состојба се зголемиле за 62%.

Не е позната клиничката релевантност на овие интеракции.

- Ефектите на диеногест врз други лекови

Врз основа на *ин витро* студии за инхибиција, клинички релевантна интеракција на диеногест со цитохром P450, нема веројатност ензимски да се предизвика метаболизам на други лекови.

Забелешка: Треба да се разгледаат информациите за истовремено препишување на лекот со други лекови, за да се препознаат потенцијалните интеракции.

- Интеракции со храна

Стандардизиран полномасен оброк не влијае врз биорасположливоста на Визан.

- Лабораториски тестови

Употребата на прогестерони може да влијае врз резултатите на одредени лабораториски тестови, меѓу кои се биохемиските параметри за црниот дроб, тироидата, адреналната и реналната функција, нивоата на плазма на (носечки) протеини (на пр. кортикостероиден сврзувачки глобулин и липидни/липопротеински фракции), параметрите на јаглехидратен метаболизам и параметрите на коагулација и фибринолиза. Промените воглавно остануваат во рамките на нормалните лабораториски резултати.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Ограничени се податоците за употребата на диеногест кај бремени жени.

Студиите извршени врз животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти во поглед на репродуктивната токсичност (погледнете во делот 5.3).

Визан не смее да се администрира кај бремени жени затоа што нема потреба од лечење на ендометриоза за време на бременоста.

Доење

Лекување со Визан за време на доење не се препорачува.

Не е познато дали диеногест се излачува во човечкото млеко. Податоците од животни покажуваат лачење на диеногест во млекото на стаорците.

Мора да се реши дали да се прекине доењето или да се апстинира со терапијата со Визан, земајќи ги во предвид придобивките од доењето за детето, но и користа од терапијата за жената.



Врз основа на достапните податоци, кај повеќето пациентки овулацијата е инхибирана за време на лекувањето со Визан. Меѓутоа, Визан не е средство за контрацепција.

Ако е потребна контрацепција, треба да се употребува нехормонален метод (погледнете во делот 4.2).

Врз основа на достапните податоци, менструалниот циклус се враќа во нормала за време од 2 месеци по прекинувањето на лекувањето со Визан.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се забележани никакви ефекти врз способноста за возење и ракување со машини кај оние кои употребуваат производи кои содржат диеногест.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се повообичаени во текот на првите месеци по почнувањето на лекувањето со Визан, а со продолжување на третманот тие дејства се повлекуваат. Може да се појават промени во вообичаеното крварење, како што се капнување, нередовно крварење или аменореа. Пријавени се следниве несакани дејства од корисничките на Визан.

Најчесто пријавувани несакани дејства при лекување со Визан се главоболка (9.0%), непријатно чувство во дојките (5.4%), депресивно расположение (5.1 %) и акни (5.1 %).

Покрај тоа, повеќето пациентки кои се лекуваат со Визан забележуваат промени во вообичаениот начин на крварење. Вообичаениот начин на крварење се проценуваше преку систематско користење на дневниците на пациентките и беа анализирани со помош на WHO 90-дневниот референтен метод за менструација. Во текот на првите 90 дена од лекувањето со Визан беа забележани следниве начини на крварење (n=290; 100%): аменореа (1.7%), ретко крварење (27.2%), често крварење (13.4%), нередовно крварење (35.2%), продолжено крварење (38.3%), нормално крварење, т.е. ниту една од претходниве категории (19.7%). За време на четвртиот референтен период беа забележани следниве начини на крварење (n=149; 100%): аменореа (28.2%), ретко крварење (24.2%), често крварење (2.7%), нередовно крварење (21.5%), продолжено крварење (4.0%), нормално крварење, т.е. ниту една од претходниве категории (22.8%). Промени во начинот на менструално крварење само повремено беа пријавувани како несакано дејство од страна на пациентките. (Погледнете ја табелата на несакани дејства).

Фреквенцијата на несакани реакции (ADR) од MedDRA системска класа на органи (MedDRA SOC) пријавени за Визан е накратко прикажана на следнава табела. Во рамките на секое групирање, несаканите дејства се прикажани по редослед на опаѓање на фреквенцијата. Фреквенцијата е дефинирана како вообичаена ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) и невообичаена ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Таа се базира на собрани податоци од четири клинички испитувања, кои опфаќаат 332 пациентки (100%).

Табела 1, Табела на несакани дејства, фаза III клинички испитувања, N= 332



Системска класа на органи	Вообичаено	Невообичаено
Нарушувања на крвниот и лимфатичниот систем		анемија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	зголемување на тежината	намалување на тежината зголемен апетит
Психијатриски нарушувања	депресивно расположение нарушено спиење нервоза губење на либидото сменето расположение	растроеност депресија променливо расположение
Нарушувања на нервниот систем	главоболка мигрена	нерамнотежа на автономниот нервен систем попречено внимание
Нарушувања на окото		суво око
Нарушувања на увото и лабиринтот		тинитус
Срцеви нарушувања		неспецифично нарушување на циркулаторниот систем палпитации
Васкуларни нарушувања		хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	гадење абдоминална болка надуеност абдоминална дистензија повраќање	дијареа констипација абдоминален дискомфорт гастроинтестинална инфламација гингивитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	акни алопеција	сува кожа хиперхидроза пруритус хирзутизам кршливост на ноктите перут дерматитис абнормално растење на влакна фотосензитивна реакција нарушување на пигментацијата
Мускулоскелетални нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	болки во грбот	болки во коските грчеви во мускулите болки во екстремитетите тежина во екстремитетите



Системска класа на органи	Вообичаено	Невообичаено
Ренални и уринарни нарушувања		инфекција на уринарниот тракт
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	нелагодност во дојките оваријална циста надоаѓање на жештина матерично/вагинално крварење, вклучувајќи и крварење меѓу периоди	вагинална кандидијаза вулвовагинална сувост генитален исцедок пелвична болка атрофичен вулвовагинитис маса во дојките фиброцистична болест на дојките индурација на дојките
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	астенични состојби иритабилност	едема

4.9 Предозирање

Студиите за акутна токсичност изведени со диеногест не покажаа ризик од акутни несакани дејства во случај на невнимателно внесување на поголема доза од дневната терапевтска доза. Нема специфичен антидот. Мошне добро се толерираше дневен внес од 20 – 30 мг на диеногест (10 до 15 пати поголема доза од онаа која е содржана во Визан) во текот на повеќе од 24 недели на употреба.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: прогестерони

АТС код: G03D

Диеногест е нортестостеронски дериват, којшто нема андрогена туку антиандрогена активност од приближно една третина од онаа на ципротерон ацетатот. Диеногест се врзува за прогестеронскиот рецептор на матката на жената со само 10% од релативниот афинитет за прогестерон. И покрај својот слаб афинитет кон прогестеронскиот рецептор, диеногест има силен прогестеронски ефект ин виво. Диеногест нема значителна андрогена, минералокортикоидна или глукокортикоидна активност ин виво.



Диеногест дејствува врз ендометриозата преку редуцирање на ендогената продукција на естрадиол и со тоа ги потиснува трофичните ефекти од естрадиолот како врз еутопичниот, така и врз ектопичниот ендометриум. Кога се дава непрекинато, диеногест доведува до хипоестрогена, хипергестагена ендокрина средина која предизвикува иницијална децидуализација на ендометријалното ткиво проследено со атрофија на ендометриотичните лезии.

Податоци за ефикасноста:

Супериорноста на Визан над плацебо беше демонстрирана во една тримесечна студија која опфати 198 пациенти со ендометриоза. Пелвичната болка предизвикана од ендометриозата, беше измерена на Визуелна Аналогна Скала (0-100 mm). По тримесечно лекување со Визан беше прикажана статистички значителна разлика во споредба со плацебо ($\Delta = 12.3 \text{ mm}$; 95%CI: 6.4 – 18.1; $p < 0.0001$) и клинички разбирливо опаѓање на болката во споредба со базната линија (средно опаѓање = $27.4 \text{ mm} \pm 22.9$).

По тримесечно лекување, кај 37,3% од пациентите кои примаа Визан (плацебо: 19,8%) се постигна опаѓање на пелвичната болка предизвикана од ендометриозата од 50% или повеќе, без релевантно да се зголеми истовременото земање на лек против болки; кај 18,6% од пациентите кои примаа Визан (плацебо: 7,3%) се постигна опаѓање на пелвичната болка предизвикана од ендометриозата од 75% или повеќе, без релевантно да се зголеми истовременото земање на лек против болки.

Продолжувањето на студијата како студија контролирана со плацебо покажа континуирано подобрување на пелвичната болка предизвикана од ендометриоза кај лекувањето во траење до 15 месеци.

Плацебо-контролираните резултати беа поткрепени од резултатите што се добија во една шестмесечна активна-контролирана студија наспроти GnRH агонист, којашто опфати 252 пациенти со ендометриоза.

Три студии кои опфатија вкупно 252 пациенти што примаа дневна доза од по 2 мг диеногест демонстрираа суштинско намалување на ендометриотичните лезии после шестмесечно лекување.

Во една мала студија ($n=8$ за доза група), се покажа дека дневна доза од по 1 мг диеногест предизвикува ановилаторна состојба после едномесечно лекување. Визан не е тестиран за контрацептивна ефикасност во поопширни студии.

Податоци за безбедноста:

Нивоата на ендоген естроген се умерено потиснати за време на лекувањето со Визан.

Во моментот не се достапни долгорочни податоци во поглед на густината на минерали во коските (BMD) и ризикот од фрактури кај корисничките на Визан. BMD била проценета кај 21 пациентка пред и после 6 месеци од лекувањето со Визан и немало намалување на средната вредност на BMD. Кај 29 пациентки лекувани со леупролелин ацетат (LA), по истиот временски период било забележано опаѓање на средната вредност од $4.04\% \pm 4.84$ (Δ помеѓу групите = 4.29%; 95%CI: 1.93 – 6.66; $p < 0.0003$).

Нема значителни промени во средните вредности кај стандардните лабораториски параметри (вклучувајќи хематологија, крвна хемија, ензими на црн дроб, липиди и HbA1C) за време на лекувањето со Визан во времетраење до 15 месеци ($n=168$).



5.2 Фармакокинетски својства

- Апсорпција

Орално администрираниот диеногест брзо и комплетно се апсорбира. Највисоките серумски концентрации од 47 ng/ml се постигнуваат за околу 1,5 часа после единечна ингестија. Биорасположливоста е околу 91%. Фармакокинетиката на диеногест е дозно пропорционална на дозен опсег од 1-8 mg.

- Дистрибуција

Диеногест се врзува за серум албумин, а не се врзува за глобулинот кој врзува сексуални хормони (SHBG) или за глобулинот кој врзува кортикоиди (CBG). 10 % од вкупната серумска концентрација на лекот е присутна како слободен стероид, 90 % е неспецифично врзана за албумин.

Волуменот на дистрибуција (V_d/F) на диеногест е 40 l.

- Метаболизам

Диеногест комплетно се метаболизира со познатите хемиски реакции на стероиден метаболизам, со формирање на ендокринолошки најнеактивни метаболити. Врз основа на ин витро и ин виво студии CYP3A4 е главниот ензим вклучен во метаболизмот на диеногест. Метаболитите се излачуваат многу брзо, такашто во плазма неизменетиот диеногест е доминантна фракција.

Стапката на метаболички клиренс од серумот CLF е 64 ml/min.

- Елиминација

Нивоата на диеногест серумот се намалуваат во две фази. Терминалната фаза на диспозиција се карактеризира со полуживот од околу 9-10 часа. Диеногест се излачува во форма на метаболити коишто се излачуваат со урина и фецес во сооднос од околу 3:1 после орална администрација од 0,1 mg/kg. Полуживотот на екскрецијата на уринарни метаболити е 14 часа. После орална администрација околу 86% од примената доза се елиминира во рок од 6 дена, со тоа што поголемиот дел од овој износ се излачува претежно со урината во текот на првите 24 часа.

- Состојби на динамична рамнотежа

Фармакокинетиките на диеногест не се под влијание на нивоата на SHBG. После дневна ингестија, нивоата на серумот на лекот се зголемуваат 1,24-кратно и достигнуваат состојба на динамична рамнотежа после 4 дена од почетокот на лекувањето. Фармакокинетиката на диеногест после повторена администрација на Визан може да се предвиди од фармакокинетиката на единечна доза.

- Фармакокинетика ка посебна популација

Визан не е специфично проучуван кај субјекти со ренално оштетување. Визан не е специфично проучуван кај субјекти со хепатално оштетување.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не откриваат некои посебни ризици за човекот засновани врз конвенционални студии со повторена доза токсичност, генотоксичност, карциноген потенцијал и токсичност за репродукција. Меѓутоа, треба да се има на ум дека сексуалните стероиди може да го промовираат растот на одредени хормонско-зависни ткива и тумори.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Кросповидон
Лактозен монохидрат
Магнезиум стеарат
Микрокристална целулоза
Компиров скроб
Повидон К 25
Талк

6.2 Инкомпатибилност

Неприменливо

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Таблетите се сместени во блистер пакувања кои се состојат од зелени транспарентни филмови направени од поливинил хлорид (PVC) и метални фолии направени од алуминиум (мат страна топло запечатена).

Големина на пакувањето: 28 таблети (блистер пакување 2 x 14 таблети)

6.6 Инструкции за употреба

Нема посебни барања

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр. 1, лок.4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

07.2015

