

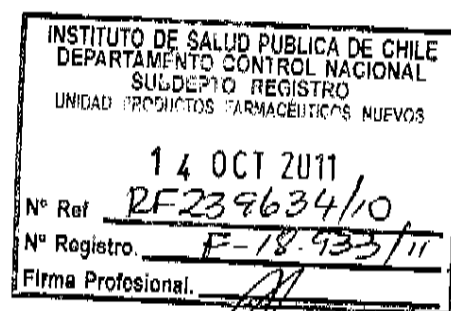
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

Dienogest



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Visanne 2 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de dienogest¹.

Excipientes: Cada comprimido contiene 63 mg de monohidrato de lactosa.

Para la lista completa de excipientes, ver la sección **6.1 Lista de excipientes**.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos a casi blancos, redondos, planos con bordes biselados, con la grabación "B" en una cara y un diámetro de 7 mm¹.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

Tratamiento de endometriosis².

4.2 Posología y método de administración

4.2.1 Método de administración

Para vía oral.

4.2.2 Pauta posológica

La toma de comprimidos puede iniciarse cualquier día del ciclo menstrual³.

La dosis de Visanne es de un comprimido diario sin interrupción, tomado preferentemente a la misma hora todos los días, con un poco de líquido si es necesario. Los comprimidos deben tomarse de manera continua, independientemente del sangrado vaginal. Cuando se termine un envase, se debe comenzar el siguiente sin interrupción.⁴

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

La eficacia de Visanne puede disminuir en el caso de olvidar tomar comprimidos, vómito y/o diarrea (si ocurre en el plazo de 3-4 horas después de la toma del comprimido). En caso de olvidar uno o más comprimidos, la mujer debe tomar solamente un comprimido tan pronto como se acuerde y, después, continuar el próximo día la toma de comprimidos a su hora habitual. Un comprimido no absorbido debido a vómito o diarrea debe sustituirse igualmente por otro comprimido.

4.2.3 Información adicional sobre poblaciones especiales⁵

4.2.3.1 Niñas y adolescentes

Visanne no está indicado en las niñas antes de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Visanne en las adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años).

4.2.3.2 Pacientes geriátricas

No hay ninguna indicación relevante para el empleo de Visanne en la población geriátrica.

4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia hepática

Visanne está contraindicado en las pacientes con enfermedad hepática severa actual o pasada (ver **4.3 Contraindicaciones**).

4.2.3.4 Pacientes con Insuficiencia renal

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

Visanne no se debe utilizar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación, las que se deducen parcialmente de la información de otras preparaciones con solo progestágeno. El tratamiento se debe suspender inmediatamente si se presentara cualquiera de las condiciones enlistadas abajo, durante el uso de Visanne.

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Presencia o antecedente de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no se hayan normalizado
- Presencia o antecedente de tumor hepático (benigno o maligno)
- Neoplasias malignas, conocidas o sospechadas, dependientes de hormonas sexuales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

- Hemorragia vaginal de causa desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con Visanne se debe de excluir un embarazo (ver **4.6 Embarazo y lactancia**). Si la anticoncepción es necesaria, se aconseja a las pacientes utilizar métodos anticonceptivos no hormonales (p. ej. método de barrera) durante el tratamiento.

Los embarazos que se producen en usuarias de preparaciones con sólo progestágeno utilizadas como anticonceptivos (p. ej. minipíldora) tienen más probabilidad de ser ectópicos que los que ocurren en quienes utilizan anticonceptivos orales combinados⁶. Por tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o una deficiencia de la función tubárica, el empleo de Visanne debe decidirse solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo / beneficio.

Debido a que Visanne es una preparación con sólo progestágeno, puede suponerse que las advertencias y precauciones especiales de empleo de otras preparaciones con sólo progestágeno son también válidas para el uso de Visanne, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en hallazgos respectivos en los estudios clínicos con Visanne.

Si alguna de las condiciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de la relación riesgo/beneficio antes de empezar o continuar la administración de Visanne.

Trastornos circulatorios

A partir de estudios epidemiológicos existe poca evidencia de una asociación entre las preparaciones con sólo progestágeno y un incremento en el riesgo de infarto de miocardio o de tromboembolismo cerebral. El riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado más bien con una mayor edad, hipertensión arterial y tabaquismo. En mujeres con hipertensión arterial, el riesgo de accidente cerebrovascular puede estar ligeramente aumentado por las preparaciones con sólo progestágeno.

Algunos estudios indican que puede existir un riesgo ligeramente elevado, pero no estadísticamente significativo, de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) asociado con el uso de preparaciones con sólo progestágeno. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para tromboembolismo venoso (TEV) incluyen una historia personal o familiar positiva (TEV en un hermano o un progenitor a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor. En caso de una inmovilización prolongada es recomendable suspender el uso de Visanne (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar el tratamiento hasta dos semanas después de recuperada la movilidad completa.

Es preciso tener en cuenta el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

Debe suspenderse el tratamiento de inmediato si aparecen síntomas de un evento trombótico arterial o venoso, o se sospecha de él.

Tumores

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que hay un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están utilizando actualmente anticonceptivos orales (AO), principalmente preparaciones de estrógeno y progestágeno. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión del empleo de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. El riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en usuarias de la píldora con sólo progestágeno es posiblemente de magnitud similar al asociado con los AOC. Sin embargo, para las preparaciones con sólo progestágeno, la evidencia se basa en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias y, por tanto, es menos concluyente que la de los AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.⁷

En casos raros se han comunicado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente tumores hepáticos malignos, en usuarias de sustancias hormonales como la contenida en Visanne. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman Visanne y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.^{2 mg.}

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Cambios en el patrón de sangrado

El tratamiento con Visanne afecta el patrón de sangrado menstrual en la mayoría de las mujeres (ver **4.8 Efectos adversos**).

El sangrado uterino, por ejemplo en mujeres con adenomiosis uterina o leiomiomas uterinos, puede agravarse con el empleo de Visanne. Puede presentarse anemia (severa en algunos casos) si el sangrado es abundante y continuo a lo largo del tiempo. En tales casos debe considerarse la interrupción de Visanne.⁸

Otras condiciones

Las pacientes con antecedentes de depresión deben ser observadas cuidadosamente o interrumpirse el medicamento si la depresión reaparece en un grado severo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

En general, Visanne no parece afectar la presión arterial en mujeres normotensas¹⁰. Sin embargo, si aparece una hipertensión arterial clínicamente significativa y sostenida durante el uso de Visanne, es aconsejable suspender el uso de Visanne y tratar la hipertensión arterial.

La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito que se presentaron por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales exige la suspensión de Visanne.

Visanne puede tener un ligero efecto en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa. Las mujeres diabéticas, especialmente las que tienen antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben ser observadas cuidadosamente mientras toman Visanne.¹¹

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen Visanne.

Durante el uso de Visanne pueden aparecer folículos ováricos persistentes (a menudo denominados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico¹⁰.

Lactosa

Un comprimido de Visanne contiene 63 mg de monohidrato de lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa que siguen una dieta exenta de lactosa, deben considerar la cantidad contenida en Visanne.⁵

Exploración médica

Antes de iniciar o reanudar el uso de Visanne se deben realizar una historia clínica y un examen físico y ginecológico completos, guiados por las contraindicaciones (ver 4.3 **Contraindicaciones**) y advertencias (ver 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**), y éstos deben repetirse regularmente durante el uso de Visanne¹⁰. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos y también debe incluirse citología cervical.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

• Efectos de otros medicamentos en Visanne

Inductores o inhibidores enzimáticos (CYP3A4) individuales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

Los progestágenos, incluyendo dienogest, son metabolizados principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)^{12,13} localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Por tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los fármacos progestágenos.

Un aumento de la depuración de las hormonas sexuales, debido a inducción enzimática, puede reducir el efecto terapéutico de Visanne y puede ocasionar efectos adversos, p. ej. cambios en el perfil de sangrado uterino.

Una disminución de la depuración de las hormonas sexuales, debida a inhibición enzimática, puede aumentar la exposición a dienogest y puede ocasionar efectos adversos.

- **Sustancias con propiedades inductoras enzimáticas**

Se pueden producir interacciones con fármacos (p. ej. fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y, también posiblemente, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, nevirapina y productos que contienen la hierba de San Juan) que inducen las enzimas microsomales (p. ej. enzimas del citocromo P450), lo que puede ocasionar un aumento de la depuración de las hormonas sexuales.

La inducción enzimática máxima no se observa en general durante 2-3 semanas, pero entonces puede ser sostenida durante al menos 4 semanas después de la interrupción del tratamiento.

Se estudió el efecto del inductor del CYP 3A4 rifampicina en mujeres posmenopáusicas sanas. La coadministración de rifampicina con comprimidos de valerato de estradiol/dienogest produjo una disminución significativa de las concentraciones en estado estable y de las exposiciones sistémicas de dienogest. La exposición sistémica de dienogest en estado estable, medida por el ABC(0-24h), disminuyó en 83%¹⁴.

- **Sustancias con propiedades Inhibidoras enzimáticas**

Los inhibidores conocidos del CYP3A4 como antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, fluconazol), cimetidina, verapamilo, macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina y roxitromicina), diltiazem, inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antidepresivos (p. ej., nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) y jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los progestágenos y ocasionar efectos adversos.

Las concentraciones plasmáticas de dienogest en estado estable aumentaron en un estudio que investigó el efecto de los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina) sobre la combinación de valerato de estradiol/dienogest¹⁵. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, produjo un aumento del 186% del ABC (0-24h) en estado estable para dienogest. Cuando se coadministró con eritromicina, un inhibidor moderadamente potente del CYP3A4, el ABC (0-24h) de dienogest en estado estable aumentó un 62%. Se desconoce la relevancia clínica de estas interacciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

- **Efectos de dienogest en otros medicamentos**

En base a los estudios de inhibición *in vitro*, es improbable una interacción clínicamente relevante de Visanne con el metabolismo, mediado por las enzimas del citocromo P450, de otros medicamentos.

Nota: Debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

- **Interacciones entre fármacos y alimentos**

Una comida estándar rica en grasas no afectó la biodisponibilidad de Visanne¹⁶.

- **Otras formas de interacción**

El uso de progestágenos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, que incluyen los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) p. ej. las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del intervalo normal de laboratorio.¹⁷

4.6 Embarazo y lactancia^{3 18}

4.6.1 Embarazo¹⁹

No hay datos suficientes sobre el uso de dienogest en mujeres embarazadas. Los estudios en animales y los datos de mujeres expuestas a dienogest durante el embarazo no revelaron riesgos especiales sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, nacimiento o desarrollo posterior al nacimiento en humanos (ver también **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**). Sin embargo, Visanne no debe administrarse a la mujer embarazada porque no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo.

4.6.2 Lactancia

No se recomienda el tratamiento con Visanne durante la lactancia. Las propiedades fisicoquímicas y los datos en animales indican excreción de dienogest en la leche materna¹³. Se debe tomar la decisión entre interrumpir la lactancia o abstenerse de tomar el tratamiento con Visanne, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la mujer.

FOLLETO DE INFORMACION
→ AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

4.6.3 Fertilidad

En base a los datos disponibles, la ovulación es inhibida en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con Visanne. Sin embargo, Visanne no es un anticonceptivo.

No se ha estudiado la eficacia anticonceptiva de Visanne, pero se ha demostrado en un estudio con 20 mujeres que 2 mg de DNG inhiben la ovulación después de 1 mes de tratamiento.²⁰

Si la anticoncepción es necesaria, debe utilizarse un método no hormonal (ver **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

En base a los datos disponibles, el ciclo menstrual se normaliza dentro de los 2 meses siguientes a interrumpir el tratamiento con Visanne.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Efectos adversos¹⁰

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos son más frecuentes durante los primeros meses después de empezar la toma de Visanne y remiten al continuar con el tratamiento. Se han reportado los siguientes efectos adversos en usuarias de Visanne.

Los efectos adversos comunicados más frecuentemente durante el tratamiento que se consideraron al menos posiblemente relacionados con Visanne fueron cefalea (9.0 %), molestias mamarias (5.4 %), humor deprimido (5.1 %) y acné (5.1 %).

4.8.2 Resumen tabulado de eventos adversos

Tabla 1, En la tabla siguiente se resumen las frecuencias de los eventos adversos (EA) según las clasificaciones por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA) reportadas con Visanne. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia dentro de cada grupo. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).^{*} Las frecuencias se basan en datos combinados de cuatro ensayos clínicos que incluyen 332 pacientes (100.0%).⁴

Tabla 1: Frecuencia relativa categorizada de mujeres (número y % de mujeres) con EA, por COS MedDRA, grupo de dienogest de 2 mg – basada en datos combinados de cuatro ensayos clínicos que incluyeron a 332 pacientes (100.0%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia ^h (1; 0.3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso (12;3.6 %)	Disminución de peso (1;0.3 %) Aumento del apetito (1;0.3 %)
Trastornos psiquiátricos	Humor deprimido (17;5.1 %) Trastorno del sueño ¹ (7; 2.1 %) Nerviosismo (5;1.5 %) Pérdida de la libido (5;1.5 %) Humor alterado (4;1.2 %)	Ansiedad (2; 0.6 %) Depresión (2; 0.6 %) Cambios de humor (1; 0.3 %)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza (30; 9.0 %) Migraña (4;1.2 %)	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo (3;0.9 %) Trastorno de la atención (2;0.6 %)
Trastornos oculares		Sequedad ocular (1;0.3 %)
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos (1;0.3 %)
Trastornos cardiacos		Trastorno no especificado del sistema circulatorio (1;0.3 %) Palpitaciones (1;0.3 %)
Trastornos vasculares		Hipotensión (1;0.3 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y medlastínicos		Disnea (1;0.3 %)
Trastornos gastrointestinales	Náusea (14;4.2 %) Dolor abdominal ² (12;3.6%) Flatulencia (10;3.0 %)	Diarrea (2; 0.6 %) Estreñimiento (2;0.6 %) Molestias abdominales (2;0.6 %)

¹ El trastorno del sueño consiste en alteración del sueño (5; 1.5 %), insomnio (2; 0,6 %).

² El Dolor abdominal consiste en Dolor abdominal (5; 1.5 %), Dolor abdominal inferior (5; 1.5 %), Dolor abdominal superior (2; 0,6 %).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes
	Distensión abdominal (4;1.2%) Vómito (4;1.2 %)	%) Inflamación gastrointestinal ³ (2;0.6 %) Gingivitis (1;0.3 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné (17;5.1 %) Alopecia (5;1.5 %)	Sequedad de piel (3;0.9 %) Hiperhidrosis (2;0.6 %) Prurito (2;0.6 %) Hirsutismo (1;0.3 %) Onicoclasia (1;0.3 %) Caspa (1;0.3 %) Dermatitis (1;0.3 %) Crecimiento anormal del cabello (1;0.3%) Reacción de fotosensibilidad (1;0.3 %) Trastorno de la pigmentación (1;0.3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda (4; 1.2 %)	Dolor óseo (1;0.3%) Espasmos musculares (1;0.3%) Dolor en las extremidades (1;0.3%) Pesadez en las extremidades (1;0.3%)
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario ⁴ (2;0.6 %)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias mamarias ⁵ (18;5.4%) Quiste ovárico ⁶ (10;3.0 %) Sofocos, bochornos (9;2.7 %) Sangrado uterino / vaginal, incluyendo manchado ^{7 8} (5;1.5%)	Candidiasis vaginal(3;0.9%) Sequedad vulvovaginal ⁹ (3;0.9%) Flujo genital ¹⁰ (2;0.6%) Dolor pélvico (2;0.6%)

³ La Inflamación gastrointestinal consiste en Inflamación gastrointestinal (1; 0.3%), Gastritis (1; 0.3%).

⁴ La Infección del tracto urinario consiste en Infección del tracto urinario (1; 0.3 %), Cistitis (1;0.3 %).

⁵ Las Molestias mamarias consisten en Molestias mamarias (11; 3.3 %), Congestión mamaria (4; 1.2 %), Dolor mamario (3; 0.9 %).

⁶ El Quiste ovárico consiste en Quiste ovárico (9; 2.7 %), Quiste hemorrágico de ovario (1; 0.3 %).

⁷ El Sangrado uterino / vaginal incluyendo Manchado consiste en Sangrado uterino disfuncional (1; 0.3 %), Metrorragia (1; 0.3 %), Menorragia (1; 0.3 %), Sangrado uterino (1; 0.3 %), Sangrado vaginal (1; 0.3 %).

⁸ Conforme a los diarios de sangrado, irregularidades en el sangrado menstrual ocurrieron con más frecuencia, pero no se reportaron por las pacientes, en general, como reacción farmacológica adversa. Por favor, remitirse al siguiente texto debajo de la tabla para más información.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes
		Vulvovaginitis atrófica (1;0.3 %) Nódulo mamario (1;0.3 %) Enfermedad fibroquística de la mama (1;0.3 %) Induración mamaria (1;0.3 %)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	Condiciones asténicas ¹¹ (10;3.0%) Irritabilidad (5;1.5 %)	Edema ¹² (2;0.6%)

*Se expone el término MedDRA (versión 11.0) más apropiado para describir una cierta reacción adversa. No se exponen sinónimos o trastornos relacionados, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.

4.8.3 Descripción de los eventos adversos seleccionados

Irregularidades en el sangrado uterino

Los patrones de sangrado menstrual se evaluaron sistemáticamente usando los diarios de las pacientes y se analizaron usando el método del periodo de referencia de 90 días de la OMS.²¹ Durante el primer periodo de referencia (es decir, primeros 90 días de tratamiento con Visanne): Se observaron los siguientes patrones de sangrado (n=290; 100%): Amenorrea (1.7 %)sangrado poco frecuente (27.2 %)sangrado frecuente (13.4 %), sangrado irregular (35.2 %), sangrado prolongado (38.3 %), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías previas (19.7 %).¹³ Durante el cuarto periodo de referencia se observaron los patrones de sangrado siguientes (n=149; 100%): Amenorrea (28.2 %), sangrado poco frecuente (24.2 %), sangrado frecuente (2.7 %), sangrado irregular (21.5 %), sangrado prolongado (4.0 %), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías previas (22.8 %).¹³ Cambios en los patrones de sangrado menstrual se comunicaron solo ocasionalmente como evento adverso por las pacientes (ver Tabla 1).

4.9 Sobredosis

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Los estudios de toxicidad aguda realizados con Visanne no indicaron riesgo de efectos adversos agudos en el caso de la toma inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica

⁹ Sequedad vulvovaginal consiste en Sequedad vulvovaginal (2; 0.6 %), Sequedad mucosa (1; 0.3 %).

¹⁰ El Flujo genital consiste en Flujo genital (1; 0.3 %) y Flujo vaginal (1; 0.3 %).

¹¹ Las Condiciones asténicas consisten en Fatiga (6; 1.8 %), Astenia (2; 0.6 %), Malestar general (2; 0.6 %).

¹² El Edema consiste en Edema (1; 0.3 %), Edema facial (1; 0.3 %).

¹³ La suma es superior al 100% debido a que una paciente puede estar en más de una categoría al mismo tiempo, p. ej. "sangrado frecuente" y "sangrado irregular".

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

diaria^{22 23}. No hay ningún antídoto específico. La ingesta de 20-30 mg de dienogest al día (dosis 10 a 15 veces mayores que en Visanne) fue muy bien tolerada durante 24 semanas de uso.²⁴

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos

Código ATC: G03D

Dienogest es un derivado de la nortestosterona con actividad antiandrogénica de aproximadamente un tercio de la del acetato de ciproterona y sin actividad androgénica. Dienogest se une al receptor de la progesterona del útero humano con sólo el 10% de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su baja afinidad por el receptor de la progesterona, dienogest tiene un intenso efecto progestágeno *in vivo*. Dienogest no tiene actividad androgénica, mineralocorticoide ni glucocorticoide significativa *in vivo*.^{25 26 27 28 29 30 31 32}

Dienogest actúa en la endometriosis reduciendo la producción endógena de estradiol y suprimiendo así los efectos tróficos del estradiol, tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico. Cuando se administra continuamente, dienogest produce un ambiente hipoestrogénico, hipergestagénico endocrino, causando decidualización inicial del tejido endometrial seguida de atrofia de las lesiones endometriósicas³³. Propiedades adicionales, como efectos inmunológicos y antiangiogénicos, parecen contribuir a la acción inhibitoria de dienogest sobre la proliferación celular.^{32 33 34}

Datos sobre eficacia:²

La superioridad de Visanne sobre el placebo con respecto a la reducción del dolor pélvico asociado a endometriosis (DPAE) y la reducción clínicamente significativa del dolor, en comparación con los valores basales, se demostró en un estudio de 3 meses que incluyó 102 pacientes tomando Visanne³⁵. El DPAE se valoró con una escala visual análoga (EVA) (0-100 mm). Después de 3 meses de tratamiento con Visanne, se demostró una diferencia estadísticamente significativa, en comparación con el placebo ($\Delta = 12.3$ mm; IC del 95%: 6.4-18.1; $p < 0.0001$) y una reducción estadísticamente significativa del dolor, en comparación con los valores basales (reducción promedio = 27.4 mm \pm 22.9).

Después de 3 meses de tratamiento se obtuvo una reducción del DPAE del 50% o superior sin aumento relevante de la medicación analgésica concomitante en el 37.3% de las pacientes tratadas con Visanne (placebo: 19.8%). Esto significa una reducción del DPAE del 75% o superior, sin aumento relevante de la medicación analgésica concomitante, en el 18.6% de las pacientes tratadas con Visanne (placebo: 7.3%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

El estudio abierto de extensión de este estudio controlado con placebo mostró una mejoría continuada del dolor pélvico asociado a endometriosis durante una duración del tratamiento de hasta 15 meses (reducción promedio al final del tratamiento = 43.2 ± 21.7 mm)³⁶.

Además, se demostró la eficacia en el dolor pélvico asociado a endometriosis en un estudio comparativo de 6 meses de Visanne frente al análogo de la GnRH acetato de leuprolida (AL), el estudio incluyó 120 pacientes tomando Visanne. El DPAE se determinó sobre una EVA (0-100 mm). Se observó una reducción clínicamente significativa del dolor, en comparación con los valores basales, en ambos grupos de tratamiento (Visanne: 47.5 ± 28.8 mm, AL: 46.0 ± 24.8 mm). Se demostró no inferioridad ($p < 0.0001$) frente al AL basada en un margen predefinido de no inferioridad de 15 mm³⁷.

Tres estudios, que incluyeron un total de 252 pacientes que recibieron una dosis diaria de 2 mg de dienogest, demostraron una reducción sustancial de las lesiones endometriósicas después de 6 meses de tratamiento³⁸.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo (n=20 a 23 por grupo de dosis) investigó los efectos farmacodinámicos de cuatro dosis de dienogest (0.5, 1.0, 2.0 ó 3.0 mg/día) durante un máximo de 72 días. Se observaron ovulaciones en el 14% y el 4% de las mujeres de los grupos de 0.5 mg y 1 mg, respectivamente. No se observó ovulación en los grupos de 2 mg y 3 mg. En el grupo de 2 mg se confirmó ovulación en el 80% de las mujeres en las 5 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento²⁰. No se ha estudiado la eficacia anticonceptiva de Visanne en estudios más grandes.

Datos sobre seguridad:¹⁰

Las concentraciones de estrógenos endógenos son suprimidas sólo moderadamente durante el tratamiento con Visanne¹⁰.

La densidad mineral ósea (DMO) se evaluó en 21 pacientes antes y después de 6 meses de tratamiento y no hubo una reducción de la DMO promedio.³⁷

No se observó impacto significativo en los parámetros estándar de laboratorio, incluyendo hematología, química sanguínea, enzimas hepáticas, lípidos y HbA1C, durante el tratamiento con Visanne por hasta 15 meses (n=168).³⁶

5.2 Propiedades farmacocinéticas

• Absorción

Administrado por vía oral, dienogest es absorbido rápida y casi completamente³⁹. Concentraciones séricas máximas de 47 ng/ml se alcanzan en aproximadamente 1.5 horas después de la ingestión única⁴⁰. La biodisponibilidad es aproximadamente del 91 %³⁹. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 1 – 8 mg^{41, 42}.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

- **Distribución**

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG)^{43 4430}. El 10 % de las concentraciones totales del fármaco en el suero se encuentran en forma de esteroide libre, el 90 % está unido no específicamente a la albúmina⁴⁵.

El volumen aparente de distribución (V_d/F) de dienogest es 40 l⁴⁶.

- **Metabolismo**

Dienogest es metabolizado completamente por las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides^{47 48 49 50}, con la formación de metabolitos endocrinológicamente inactivos en su mayoría^{61 52 53 54 55}. En base a los estudios *in vitro* e *in vivo*, CYP3A4 es la enzima principal implicada en el metabolismo de dienogest.^{56 57} Los metabolitos son excretados muy rápidamente, de modo que el dienogest inalterado en el plasma es la fracción dominante⁴⁷.

La tasa de depuración metabólica del suero Cl/F es 64 ml/min³⁹.

- **Eliminación**

Las concentraciones séricas de dienogest disminuyen en dos fases. La fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 9-10 horas³⁹. Dienogest es excretado en forma de metabolitos, los que se excretan en una relación orina a heces de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0.1 mg/kg⁴⁷. La vida media de excreción de los metabolitos urinarios es de 14 horas⁴⁷. Después de la administración oral, aproximadamente el 86% de la dosis administrada es eliminada en 6 días, la mayor parte de esta cantidad se excreta en las primeras 24 horas, principalmente en la orina⁴⁷.

- **Condiciones de estado estable**

La farmacocinética de dienogest no es influenciada por las concentraciones de SHBG. Después de la toma diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan unas 1.24 veces, alcanzando las condiciones de estado estable después de 4 días de tratamiento⁴⁰. La farmacocinética de dienogest, después de la administración repetida de Visanne, se puede predecir de la farmacocinética de dosis única⁴⁰.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad^{22 23}

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad en la reproducción. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes¹

Lactosa monohidrato
Almidón de papa
Celulosa microcristalina (E460)
Povidona K 25 (E1201)
Talco (E553b)
Crospovidona (E1202)
Estearato de magnesio (E572)

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Periodo de validez

< conforme a la documentación TRD/CMC >

6.4 Precauciones especiales de conservación

< conforme a la documentación TRD/CMC >

6.5 Naturaleza y contenido del envase

< conforme a la documentación TRD/CMC >

6.6 Instrucciones de uso / manejo

Ninguna.

Fabricado por:

Schering GmbH und Co. Produktions KG,
Doebereiner Strasse 20
99427 Weimar, Alemania.
Bajo licencia de:
Bayer Schering Pharma AG – Alemania

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Importado y distribuido por:

Bayer S.A.
Carlos Fernández 260
Santiago-Chile
Registro ISP N°

CCDS 05

Fecha de revisión: Ago 2011

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

7. Referencias

- ¹ Master Formula 98-013/008
- ² Visanne - Summary on Clinical Efficacy. Version May 2008
- ³ Seitz C et al. Expert Statement – Visanne (dienogest) 2 mg tablets; Clinical and medical amendments, dated 28-May-09, xCCDS version 2.0 to 3.0.
- ⁴ Clinical Study Reports A02266, AU19, A32473, A39700
- ⁵ Mirshahpanah P. Expert statement – Visanne (dienogest) 2 mg tablets; Editorial changes, dated 28-May-2009, xCCDS version 2.0 to 3.0.
- ⁶ McCann MF; Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*, 1994, 50,6;1-198.
- ⁷ Expert report Nov 2001, version 3a, section 10: Breast cancer
- ⁸ Pospisil J. Expert Statement – Visanne (dienogest) 2 mg tablets; Serious uterine bleeding, dated 9-Jun-2009, xCCDS version 2.0 to 3.0.
- ¹⁰ Visanne Summary of Clinical Safety. Version May 2008
- ¹¹ Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of Type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280(6):533-38
- ¹² Nonclinical Study Report B482 - Denner K: Metabolism of dienogest (ZK 37659) in human liver microsomes in vitro. Schering, Germany, 20 April 1999
- ¹³ Nonclinical Study Report A00680 - Matsumoto S: Identification of Molecular Forms of Human Cytochrome P450 Involved in M18575 (Dienogest) Metabolism. Mochida Pharmaceuticals, Japan, 11 May 1999
- ¹⁴ Clinical Study Report A24058: One-arm, open-label, non-randomized study to evaluate the effect of rifampicin 600 mg/day, given over 5 days p.o., on the steady-state pharmacokinetics of SH T00658M (2 mg estradiol valerate and 3 mg dienogest) in healthy postmenopausal volunteers. Study 308863
- ¹⁵ Clinical Study Report A30020: Open-label, two-group, one-sequence, one-way crossover study to evaluate the effect of ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of SH T00658M (2 mg estradiol valerate and 3 mg dienogest) in healthy postmenopausal women. Study 308862
- ¹⁶ Clinical Study Report B008 - M. Cronin: Open-label, randomized, three-way crossover study to evaluate the relative bioavailability of dienogest (DNG) from a tablet containing 2 mg DNG in comparison with a 2 mg DNG microcrystalline suspension and to assess the effect of food on the bioavailability of DNG tablets after single oral administration in 24 healthy male volunteers. Schering AG, Berlin, Germany, 20 March 2000
- ¹⁷ McCann MF; Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994;50,6:1-198
- ¹⁸ Mirshahpanah P. Justification document on pregnancy and lactation; dated 04-May-2010, CCDS update 3.0 to 4.0.
- ¹⁹ Pospisil J. Expert Statement – Visanne (dienogest) 2 mg tablets; Pregnancy in relation to dienogest-containing products, dated 28-May-2009, xCCDS version 2.0 to 3.0.
- ²⁰ Zurth C. Justification document 006. Ovulation inhibition dose, dated 7-Oct-2010. Changes from CCDS version 4.0 to 5.0.
- ²¹ Belsey EM, Pinol AP. Menstrual bleeding patterns in untreated women. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Contraception*. 1997 Feb;55(2):57-65.
- ²² Kramer M, Zimmermann H. Expert Report on the toxico-pharmacological (pre-clinical) Documentation to the application for marketing authorization of Endometrion® Dienogest 2.0 mg, 8 October 2001.
- ²³ Zimmermann H, Hoffmann H, Mathieu M, Octel M. Toxicology of dienogest. *Drugs of Today* 1999;35/Suppl C:13-26
- ²⁴ Clinical Study Report A04431 - Szentgyörgyi MF, Palombo-Kinne L. Pilot study to demonstrate the effectiveness of dienogest 20 mg per day in the treatment of endometriosis. Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, Germany, October 2001

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

- ²⁵ Nonclinical Study Report B418 - Oettel M. Dienogest: Testing of STS 557 androgenic, anabolic and antiandrogenic activities in rats. Institute for Experimental Endocrinology, Faculty of Medicine (Charité) of the Humboldt University, Berlin, Germany, 12 April 1979
- ²⁶ Nonclinical Study Report B424 - Elger W, Schneider B. Test of DNG for androgenic activities. EnTec GmbH, Jena, Germany, 5 December 1994
- ²⁷ Nonclinical Study Report B425 - Stölzner W, Freund H. Report on the outcome of animal experimental studies on the androgenicity and antiandrogenicity of Dienogest (STS 557). ZIMET, Jena, Germany, 30 March 1983
- ²⁸ Nonclinical Study Report B429 - Elger W. Test of dienogest for antiandrogenic activities. EnTec GmbH Jena, Germany, 10 January 1995
- ²⁹ Nonclinical Study Report B431 - Elger W. Evaluation of antiandrogenic activities of dienogest in castrated testosterone substituted male mice. EnTec GmbH Jena, Germany, 15 May 1996
- ³⁰ Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. *Drugs Exptl Clin Res* 1997;XXIII(2):45-62
- ³¹ Oettel M, Carol W, Elger W et al. A 19-norprogesterin without 17 α -ethinyl group. II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs of Today* 1995;31:517-536
- ³² Oettel M, Breitbarth H, Elger W et al. The pharmacological profile of dienogest. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 1998;3:1-12
- ³³ Okada H, Nakajima T, Yoshimura T et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 341-347
- ³⁴ Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999;386(1):33-40
- ³⁵ Clinical Study Report A32473
- ³⁶ Clinical Study Report A39700
- ³⁷ Clinical Study Report AU19
- ³⁸ Clinical Study Reports A02266, A01177, A01176
- ³⁹ Clinical Study Report B501 - Hoffmann A, Zimmermann H. Clinical study of the absolute bioavailability of dienogest (DNG) in male subjects. Study number JPH00393, Jenapharm GmbH, Jena, Germany, October 1994
- ⁴⁰ Clinical Study Report B276 - Böhm A, Lange R. Open-label study to investigate the single dose and the repeated dose (for 14 days) pharmacokinetics of the final tablet formulation of 2 mg dienogest (DNG) in 16 healthy young women. Schering AG, Berlin, Germany. 21 September 2001
- ⁴¹ Clinical Study Report B306 - Strauch G, Perles P. Open, randomized (Latin square design) trial to determine linearity of dienogest pharmacokinetics in 12 healthy female volunteers, treated with 1, 2, 4, 8 mg of dienogest, administered successively as a single dose after wash-out corresponding to duration of the menstrual cycle (dienogest tablets containing 1 mg) Study number IRT 92E33S . Innohera Recherche, Arcueil, France, 8 December 1994
- ⁴² Oettel M, Bervoas-Martin B, Elger W et al. A 19-norprogesterin without 17 α -ethinyl group. I: Dienogest from a pharmacokinetic point of view. *Drugs of Today* 1995;31:499-516
- ⁴³ Nonclinical Study Report A00560 - Kinetic experiments with M 18575, Absorption, distribution and excretion in rats and dogs, No. 2 of report, 30 March 1994
- ⁴⁴ Nonclinical Study Report B427 - Pollow K, Juchem M. Dienogest (STS 557): Characterization of binding to different receptor proteins and CBG and SHBG. University Mainz, 11 July 1992
- ⁴⁵ Klingler G, Piater T, Jäger R et al. Non-protein bound dienogest in serum and salivary dienogest in women taking the oral contraceptives Certostat[®] and Valette[®]. *Pharmazie* 2001;56:325-328
- ⁴⁶ Clinical Study Report B298 - Strauch G, Perles P. Open study to determine the pharmacokinetic parameters of Dienogest in 12 healthy female volunteers, treated with a single dose of 1 mg dienogest, then, after a wash-out period of 48 hours, with repeated-dose administration of 2 intakes per day, at 12-hour intervals, for 6 days

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Página 17 de 18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VISANNE COMPRIMIDOS 2 mg

REF: RF239634/10

REG.ISP N° F-18933/11

(dienogest tablets each containing 1 mg). Innothera Recherche, Arcueil, France, 1 May 1994, Study number IRT 92E34S

- ⁴⁷ Clinical Study Report B478 - Hobe G. Final report: WHO project 81096: Metabolism of STS 557 in women. ZIMET, Jena, Germany, January 1983
- ⁴⁸ Clinical Study Report A00681 - Phase I Clinical Study on MJR-35, (Single Dose Study)
- ⁴⁹ Nonclinical Study Report B452 - Bervoas-Martin S et al. Metabolism Study of ³H-STs 557 (dienogest) in hepatocyte cultures and microsomes of rat, dog, monkey and human. Biotec Centre, Orleans, France, 7 December 1993
- ⁵⁰ Nonclinical Study Report A00676 - Ida K et al. Detection of M18575 Metabolites in Human Liver Microsomes Mochida Pharmaceuticals
- ⁵¹ Nonclinical Study Report A00769 - Hobe G. Studies on the gestagen receptor binding of dienogest metabolites from rabbit urine. Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, Germany, 10 April 2000
- ⁵² Nonclinical Study Report A00965 - Sobek L. Comparison of progestogenic and antiprogestogenic activities of dienogest, dienogest metabolites and related compounds in human T47D breast cancer cells. Jenapharm, Jena, Germany, 30 June 2000
- ⁵³ Nonclinical Study Report A00966 - Sobek L. Comparison of estrogenic and antiestrogenic activities of dienogest, dienogest metabolites and related compounds via estrogen receptor mediated reporter gene activation in the human breast cancer cell line MCF-7/2A. Jenapharm, Jena, Germany, 30 June 2000
- ⁵⁴ Nonclinical Study Report A01002 - Kaufmann G. Binding affinities of dienogest, dienogest metabolites, and related compounds for steroid receptors. Jenapharm, Jena, Germany, 30 June 2000
- ⁵⁵ Nonclinical Study Report A01257 - Obendorf M. Comparison of androgenic activities of dienogest, dienogest metabolites and related compounds by means of androgen receptor mediated reporter gene activation in the human prostate cancer cell line PC3AR. Jenapharm, Jena, Germany, 22 August 2000
- ⁵⁶ Study Report A00680
- ⁵⁷ Study Report A30020

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL