Sayana

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SAYANA 104 mg/0,65 ml suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SAYANA seringue pré-remplie unidose contenant 104 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) dans 0,65 ml de suspension injectable.

Excipients à effet notoire:

Parahydroxybenzoate de méthyle – 1,04 mg par 0,65 ml
Parahydroxybenzoate de propyle – 0,0975 mg par 0,65 ml
Sodium – 2,47 mg par 0,65 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension homogène de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SAYANA est indiqué pour la contraception à long terme chez la femme. Chaque injection sous-cutanée empêche l'ovulation et offre une contraception pendant 13 semaines au moins (± 1 semaine). Toutefois, il faut tenir compte du fait que le délai avant le retour de la fertilité (ovulation) peut aller jusqu'à un an (voir rubrique 4.4).

Dans la mesure où une perte de densité minérale osseuse peut se produire chez des femmes de tous âges qui utilisent SAYANA à long terme (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), une évaluation risque/bénéfice, tenant compte également de la diminution de la densité minérale osseuse qui se produit pendant la grossesse et/ou l'allaitement, doit être envisagée.

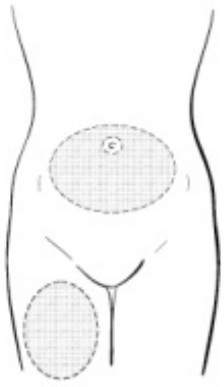
Utilisation chez les adolescentes (de 12 à 18 ans)
Chez les adolescentes, l'utilisation de SAYANA n'est indiquée qu'après que d'autres méthodes de contraception ont été jugées inappropriées ou inacceptables, en raison d'effets inconnus à long terme de perte osseuse associée à SAYANA au cours de la période critique d'accrétion osseuse (voir rubrique 4.4).

SAYANA n'a pas été étudié chez des femmes âgées de moins de 18 ans, mais on dispose de données concernant l'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA-IM) intramusculaire 150 mg dans cette population.

4.2 Posologie et mode d'administration

La seringue pré-remplie de SAYANA doit être agitée vigoureusement juste avant l'emploi afin de s'assurer que la dose administrée représente une suspension uniforme. Le traitement doit être instauré par un médecin ou un assistant de santé et administré par le biais d'une injection sous-cutanée (SC) dans la partie antérieure de la cuisse ou l'abdomen. Le médicament doit être injecté lentement jusqu'à ce que la seringue soit vide, ce qui doit durer environ 5 à 7 secondes. Pour les instructions de préparation de SAYANA avant l'administration, voir rubrique 6.6.

Étape 1 : Choix et préparation du site d'injection.
Choisir le site d'injection dans la partie supérieure de la cuisse ou dans l'abdomen, voir les zones ombrées (diagramme 1). Éviter les zones osseuses et le nombril.



Partie supérieure de la cuisse ou abdomen

Diagramme 1

Utiliser un tampon imbibé d'alcool pour nettoyer la peau au site d'injection que vous avez choisi. Laisser sécher la peau.

En continuant à maintenir fermement le corps de la seringue, retirer la protection en plastique de l'aiguille sans la faire pivoter, en s'assurant que l'aiguille reste fermement fixée à la seringue (diagramme 2).

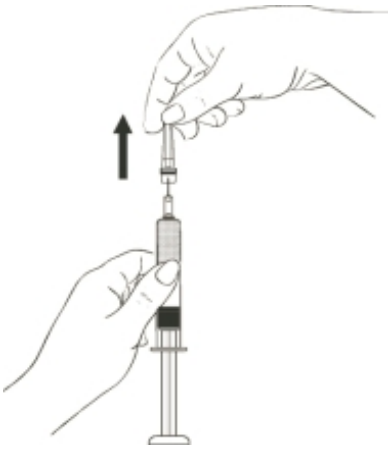


Diagramme 2

En maintenant la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut, enfoncer doucement le piston jusqu'à ce que le médicament atteigne la partie supérieure de la seringue. Il ne devrait pas y avoir d'air dans le corps de la seringue (diagramme 3).



Diagramme 3

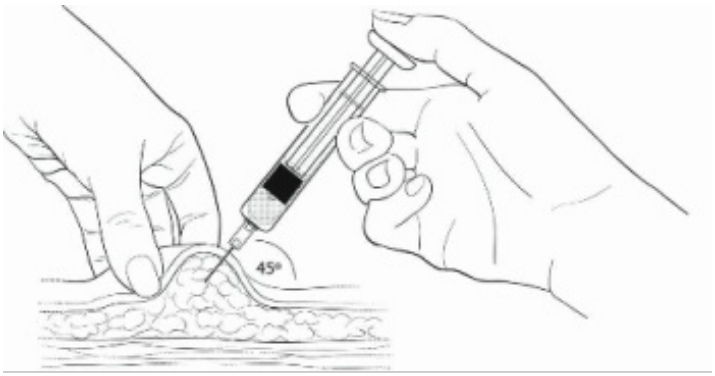
Étape 2 : Injection de la dose.
Saisir et presser doucement, entre le pouce et l'index, une large surface de peau au site d'injection choisi en l'écartant du corps. Insérer l'aiguille selon un angle de 45 degrés de manière à ce que la majeure partie de l'aiguille se retrouve dans le tissu adipeux. La garde en plastique de l'aiguille doit être proche ou presque toucher la peau (diagramme 4).



Diagramme 4

Injecter lentement **le médicament** jusqu'à ce que la seringue soit vide (diagramme 5).

- Cela doit prendre environ 5-7 secondes.
- Il est important que la dose complète de Sayana soit administrée.



Injecter lentement (5-7 secondes)

Diagramme 5

Lorsque la dose entière a été injectée complètement, retirer délicatement l'aiguille de la peau.

Presser légèrement le site d'injection pendant quelques secondes à l'aide d'un tampon d'ouate propre. **NE PAS frotter le site.**

Adultes
Première injection : Pour obtenir une couverture contraceptive lors du premier cycle d'utilisation, une injection de 104 mg SC doit être administrée pendant les cinq premiers jours d'un cycle menstruel normal. Si l'injection est effectuée selon ces instructions, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise.

Doses suivantes : La deuxième injection et les injections suivantes doivent être administrées à intervalles de 13 semaines ; pour autant que l'injection soit administrée dans un délai de sept jours maximum après cette période, aucune mesure contraceptive supplémentaire (p. ex. méthode de barrière) n'est requise. Si le délai écoulé depuis l'injection précédente est supérieur à 14 semaines (13 semaines plus 7 jours) pour quelque raison que ce soit, une grossesse doit alors être exclue avant l'administration de l'injection suivante. L'efficacité de SAYANA dépend du respect du schéma de traitement recommandé.

Post-partum : L'injection doit être administrée dans les 5 jours post-partum si la patiente n'allaite pas (afin de s'assurer au mieux que la patiente n'est pas enceinte). Si l'injection doit être donnée à un autre moment, alors la grossesse doit être exclue.

Si la patiente allaite, l'injection doit être administrée au plus tôt six semaines post-partum lorsque le système enzymatique du nourrisson est plus développé (voir rubrique 4.6).

Il est démontré que les femmes auxquelles SAYANA a été prescrit pendant la période puerpérale immédiate, peuvent expérimenter des saignements prolongés et abondants. C'est la raison pour laquelle ce médicament doit être utilisé avec précaution pendant la période puerpérale. Les femmes qui envisagent d'utiliser le produit immédiatement après l'accouchement ou l'interruption de grossesse, doivent être informées que le risque de saignements abondants ou prolongés peut être augmenté. Il est rappelé aux médecins que l'ovulation peut se produire dès la quatrième semaine chez la patiente en post-partum n'allaitant pas.

Passage d'autres méthodes de contraception à SAYANA : Lors du passage d'autres méthodes de contraception à SAYANA, celui-ci doit être administré de manière à garantir une couverture contraceptive continue compte tenu du mode d'action des deux méthodes (p. ex. les patientes qui passent d'un contraceptif oral à SAYANA doivent recevoir leur première injection de SAYANA dans les 7 jours après la prise de leur dernière pilule active).

Insuffisance hépatique : L'effet d'une affection hépatique sur le profil pharmacocinétique de SAYANA n'est pas connu. Puisque SAYANA subit essentiellement une élimination hépatique, il peut être faiblement métabolisé chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Insuffisance rénale : L'effet d'une affection rénale sur le profil pharmacocinétique de SAYANA n'est pas connu. Etant donné que SAYANA est éliminé presque exclusivement par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique
SAYANA n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles (voir rubrique 4.1 Indications thérapeutiques). Des données existent chez les adolescentes (12-18 ans) en ce qui concerne l'administration IM d'acétate de médroxyprogestérone (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Hormis les préoccupations relatives à la perte de densité minérale osseuse, la sécurité et l'efficacité de SAYANA devraient être identiques chez les adolescentes après l'apparition des premières règles et chez les femmes adultes.

4.3 Contre-indications

- SAYANA est contre-indiqué chez les patientes qui ont une hypersensibilité connue à l'acétate de médroxyprogestérone ou à l'un de ses excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- SAYANA est contre-indiqué en cas de grossesse connue ou suspectée.
- SAYANA est contre-indiqué chez les femmes qui ont une tumeur maligne connue ou suspectée du sein ou des organes génitaux.
- SAYANA est contre-indiqué chez les patientes avec une existence ou antécédents de méningiome.
- SAYANA est contre-indiqué chez les patientes qui présentent des saignements vaginaux non diagnostiqués.
- SAYANA est contre-indiqué chez les patientes qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère.
- SAYANA est contre-indiqué chez les patientes qui souffrent de maladies osseuses métaboliques.
- SAYANA est contre-indiqué chez les patientes présentant une maladie thromboembolique active et chez les patientes présentant une maladie cérébrovasculaire actuelle ou antérieure.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Perte de densité minérale osseuse:
L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone dépôt sous-cutanée (DMPA-SC) réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une perte significative de densité minérale osseuse due à l'effet connu d'un déficit en œstrogènes sur le remodelage osseux. La perte osseuse augmente avec la durée d'utilisation, toutefois la densité minérale osseuse semble augmenter après l'arrêt de DMPA-SC et la production d'œstrogènes d'origine ovarienne augmente.

Cette perte de densité minérale osseuse est particulièrement préoccupante pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, une période critique d'accrétion osseuse. On ignore si l'utilisation de DMPA-SC par les femmes plus jeunes va réduire le pic de masse osseuse et augmenter le risque de fracture à un stade ultérieur de la vie, c.-à-d. après la ménopause.

Une étude destinée à évaluer les effets sur la densité minérale osseuse du DMPA-IM (Depo-Provera) chez les adolescentes a montré que son utilisation était associée à une diminution statistiquement significative de la densité minérale osseuse par rapport au départ. Après l'arrêt du DMPA-IM chez les adolescentes, le retour de la densité minérale osseuse moyenne aux valeurs initiales a nécessité 1,2 an au niveau de la colonne vertébrale, 4,6 ans au niveau de la hanche totale et 4,6 ans au niveau du col du fémur (voir rubrique 5.1). Cependant, chez certaines participantes, la densité minérale osseuse n'est pas entièrement revenue aux valeurs initiales pendant le suivi et les résultats à long terme ne sont pas connus dans ce groupe. Chez les adolescentes, SAYANA peut être utilisé, mais seulement après que d'autres méthodes de contraception ont été discutées avec les patientes et ont été jugées inappropriées ou inacceptables.

Une vaste étude observationnelle menée en majorité auprès d'utilisatrices adultes de contraceptifs a démontré que l'utilisation du DMPA-IM n'augmentait pas le risque de fractures osseuses. Il est important de savoir que cette étude ne pouvait pas déterminer si l'utilisation du DMPA a un effet sur le taux de fractures plus tard dans la vie (voir rubrique 5.1 – Relation entre l'incidence des fractures et l'utilisation du DMPA-IM chez les femmes en âge de procréer).

Chez les femmes de tous âges, une réévaluation minutieuse des risques et des bénéfices du traitement doit être effectuée chez celles qui souhaitent poursuivre le traitement au-delà de 2 ans. En particulier, chez les femmes qui, au vu de leur mode de vie et/ou pour des raisons médicales, ont des facteurs de risque significatifs d'ostéoporose, d'autres méthodes de contraception doivent être envisagées avant d'utiliser SAYANA.

Les facteurs de risque significatifs d'ostéoporose comprennent :

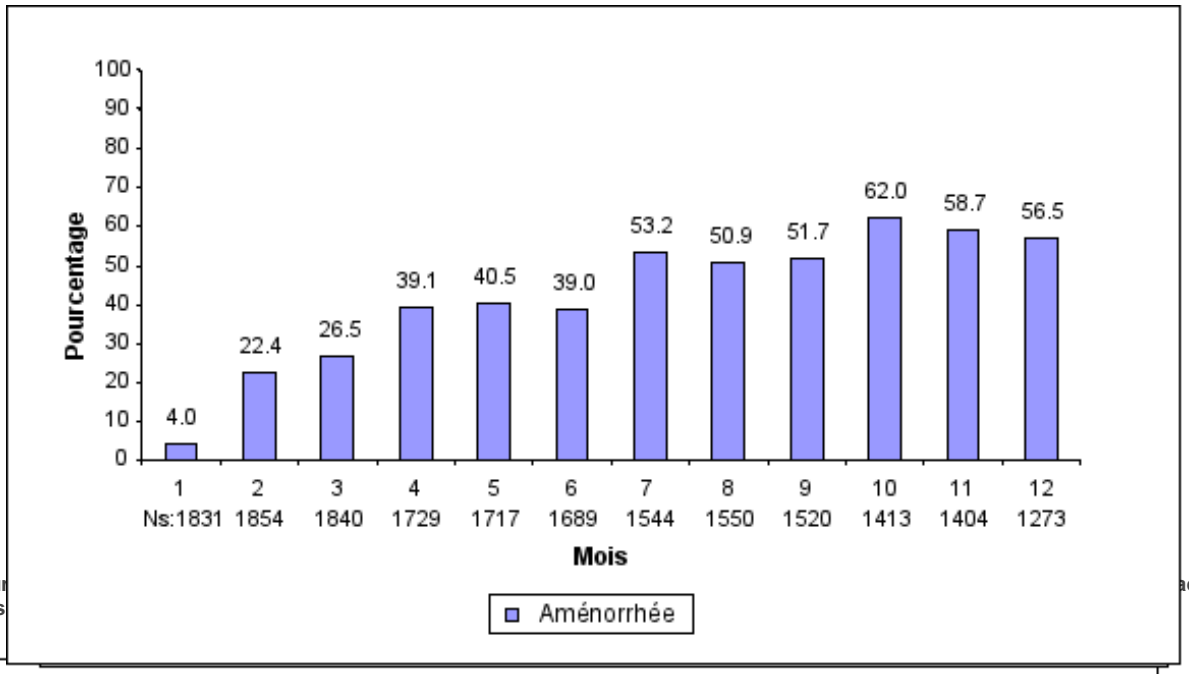
- Abus d'alcool et/ou tabagisme
- Utilisation chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse, par ex. anticonvulsivants ou corticostéroïdes
- Indice de masse corporelle bas ou troubles alimentaires, par ex. anorexie mentale ou boulimie
- Antécédent de fracture secondaire à un traumatisme mineur
- Antécédent familial d'ostéoporose

Pour de plus amples informations sur les modifications de la densité minérale osseuse chez les femmes adultes et les adolescentes, veuillez vous référer à la rubrique 5.1. Des apports adéquats de calcium et de vitamine D, soit via l'alimentation, soit via des suppléments, sont importants pour la santé osseuse des femmes, quel que soit leur âge.

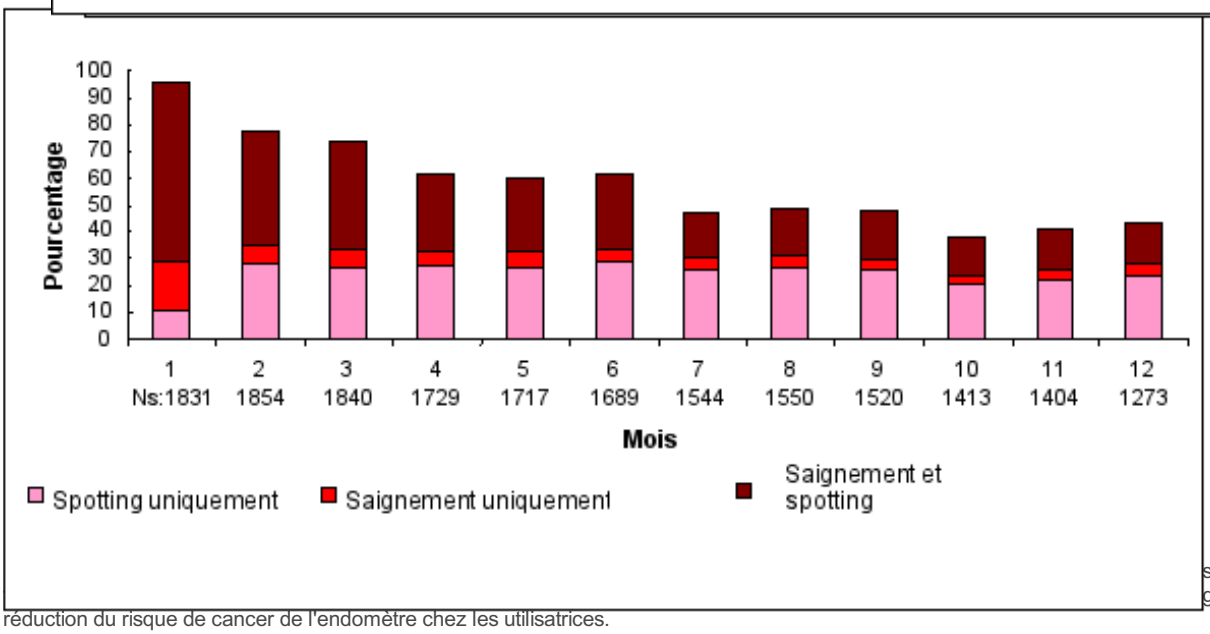
Menstruations irrégulières:
La plupart des femmes qui utilisent SAYANA ont présenté une modification du profil des saignements menstruels. Les patientes doivent être conseillées de façon adéquate au sujet de la probabilité de troubles menstruels et d'un retard potentiel du retour de l'ovulation. Lors de la poursuite du traitement par SAYANA, les femmes étaient moins nombreuses à présenter des saignements irréguliers et plus nombreuses à présenter de l'aménorrhée. Après avoir reçu la quatrième dose, 39 % des femmes présentaient de l'aménorrhée au sixième mois. Au douzième mois, 56,5 % des femmes présentaient de l'aménorrhée. Les modifications du profil menstruel mises en évidence par les trois études menées sur la contraception sont présentées dans les figures 1 et 2. La figure 1 illustre l'augmentation du pourcentage de femmes présentant de l'aménorrhée au fil de l'étude

(12 mois). La figure 2 représente le pourcentage de femmes qui ont présenté uniquement du spotting, uniquement des saignements, ou à la fois des saignements et du spotting au cours de cette même période. Outre l'aménorrhée, les modifications du profil menstruel incluaient saignements intermenstruels, ménorragies et métrorragies. Si les saignements anormaux associés à SAYANA persistent ou sont sévères, des examens et un traitement appropriés doivent être mis en place.

Figure 1. Pourcentage de femmes traitées par SAYANA avec aménorrhée dans les études menées sur la contraception, par mois de 30 jours (population ITT, n = 2053)



Figu **aception, par mois**



s-témoins à long
gé d'une
réduction du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices.
Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, qu'elles utilisent ou non des contraceptifs hormonaux.

Les résultats de quelques études épidémiologiques indiquent une petite différence du risque d'avoir la maladie chez les utilisatrices actuelles et récentes comparativement aux femmes qui n'en ont jamais utilisé. Tout risque excédentaire chez les utilisatrices actuelles et récentes d'acétate de médroxyprogestérone dépôt est petit comparé au risque global de cancer du sein, en particulier chez les femmes jeunes (voir ci-dessous) et n'est pas manifeste après dix ans depuis la dernière utilisation. La durée d'utilisation ne paraît pas importante.

Nombre possible de cas supplémentaires de cancer du sein diagnostiqués jusqu'à 10 ans après l'arrêt de progestatifs injectables*

Âge à la dernière utilisation d'acétate de médroxyproges-térone dépôt	Nombre de cas par 10 000 utilisatrices qui n'en ont jamais utilisé	Nombre de cas supplémentaires possibles par 10 000 utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone dépôt
20	< 1	Très inférieur à 1
30	44	2-3
40	160	10

* basé sur une utilisation pendant 5 ans

Méningiome
Des cas de méningiome (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée d'acétate de médroxyprogestérone (plusieurs années). Les patientes traitées par SAYANA doivent être surveillées afin de détecter tout signe ou symptôme de méningiome, conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, SAYANA doit être arrêté, par mesure de précaution.
Dans certains cas, une régression du méningiome a été observée après l'arrêt du traitement par acétate de médroxyprogestérone dépôt.

Affections thromboemboliques
Bien qu'un rapport de cause à effet n'ait pas été établi entre l'acétate de médroxyprogestérone et l'induction d'affections thrombotiques ou thromboemboliques, toute patiente qui développe ce type d'événement, notamment embolie pulmonaire, maladie cérébrovasculaire, thrombose rétinienne ou thrombose veineuse profonde, durant un traitement par SAYANA, ne peut plus recevoir ce médicament. Les femmes ayant des antécédents de maladies thromboemboliques n'ont pas été étudiées dans les études cliniques et aucune information n'est disponible, permettant d'étayer la sécurité de l'utilisation de SAYANA dans cette population.

Anaphylaxie et réaction anaphylactoïde
Si une réaction anaphylactique se produit, un traitement approprié doit être instauré. Les réactions anaphylactiques sévères requièrent un traitement médical d'urgence.

Affections oculaires
Si une perte de vision soudaine, partielle ou complète, se produit ou en cas d'apparition soudaine de proptose, de diplopie ou de migraine, le médicament ne sera pas ré-administré avant qu'un examen n'ait été réalisé. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiniennes, le médicament ne sera pas ré-administré**.**

Précautions

Changements de poids

Les changements de poids sont fréquents mais imprévisibles. Dans les études de phase 3, le poids corporel a été suivi pendant 12 mois. La moitié (50%) des femmes conservaient leur poids initial, à 2,2 kg près. 12% des femmes ont perdu plus de 2,2 kg, et 38% des femmes ont pris plus de 2,3 kg.

Rétention aqueuse
Il est démontré que les progestatifs peuvent entraîner un certain degré de rétention aqueuse. Par conséquent, la prudence s'impose lors du traitement de toute patiente qui souffre d'une pathologie médicale préexistante qui pourrait être influencée négativement par une rétention aqueuse.

Retour de l'ovulation
Après l'administration d'une dose unique de SAYANA, le taux cumulé de retour de l'ovulation mesuré à l'aide de la progestérone plasmatique était de 97,4 % (38/39 patientes) un an après l'administration. Après la fenêtre thérapeutique de 14 semaines, le retour le plus rapide de l'ovulation était d'une semaine et le délai médian d'ovulation était de 30 semaines. Les femmes doivent être averties de la possibilité d'un retour tardif de l'ovulation après l'utilisation de cette méthode, quelle que soit la durée d'utilisation. Toutefois, il est établi que l'aménorrhée et/ou les irrégularités menstruelles notées après l'arrêt de la contraception hormonale peuvent être dues à une affection sous-jacente associée aux irrégularités menstruelles, en particulier le syndrome des ovaires polykystiques.

Affections psychiatriques
L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Protection contre les infections sexuellement transmissibles
Les femmes doivent être averties que SAYANA ne protège pas contre les infections sexuellement transmissibles (IST), notamment l'infection par le VIH (SIDA) mais l'acétate de médroxyprogestérone dépôt est également une injection stérile qui, si elle est utilisée selon les indications, ne les exposera pas aux IST. Les pratiques sexuelles sûres, y compris l'utilisation correcte et systématique des préservatifs, réduisent la transmission des IST par contact sexuel, notamment le VIH.

Les avantages des options contraceptives et leurs risques doivent être évalués individuellement pour chaque femme.

Hydrates de carbone/Métabolisme
Certaines patientes qui reçoivent des progestatifs pourraient présenter une diminution de la tolérance au glucose. Les patientes diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant ce type de traitement.

Fonction hépatique
Si un ictère se développe chez une femme qui reçoit SAYANA, le traitement ne sera pas ré-administré (voir rubrique 4.3).

Hypertension et troubles lipidiques
Des données limitées suggèrent qu'il y a une légère augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes ayant de l'hypertension ou des troubles lipidiques qui ont utilisé des injections uniquement de progestatifs. Si de l'hypertension se produit pendant le traitement par SAYANA et/ou que l'augmentation de l'hypertension ne peut pas être contrôlée adéquatement par des antihypertenseurs, le traitement par SAYANA doit être arrêté. Les facteurs de risques additionnels pour les affections thrombotiques artérielles comprennent : l'hypertension, le tabagisme, l'âge, les troubles lipidiques, la migraine, l'obésité, les antécédents familiaux positifs, les troubles valvulaires cardiaques, la fibrillation auriculaire.

SAYANA doit être utilisé avec précaution chez les patientes avec un ou plusieurs de ces facteurs de risque.

Autres conditions
Les conditions suivantes ont été rapportées à la fois pendant la grossesse et pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais une association avec l'utilisation de progestatifs n'a pas été établie : jaunisse et/ou prurit associé à une cholestase ; formation de calculs biliaires ; porphyrie ; lupus érythémateux systémique ; syndrome urémique hémolytique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; perte auditive associée à l'otosclérose.

En présence d'une des affections ou d'un des facteurs de risque mentionné(e)s, il faudra mettre en balance les bénéfices de l'utilisation de SAYANA par rapport aux risques possibles pour chaque femme individuellement, et il faudra en parler avec la femme avant qu'elle ne décide d'utiliser ce médicament. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition d'une de ces affections ou d'un de ces facteurs de risque, la femme doit contacter son médecin, qui devra alors décider s'il faut interrompre l'utilisation de SAYANA.

Epreuves de laboratoire
Le pathologiste sera mis au courant du traitement progestatif lors de la transmission des prélèvements pertinents. Le médecin sera informé que certains tests endocriniens et hépatiques et certains constituants du sang pourraient être affectés par le traitement progestatif :
a) Diminution des stéroïdes plasmatiques/urinaires (p. ex. progestérone, œstradiol, prégnanediol, testostérone, cortisol)
b) Diminution des taux plasmatiques et urinaires de gonadotrophine (p. ex., LH, FSH)
c) Diminution des concentrations de la globuline fixant l'hormone sexuelle (SHBG).

Excipients
Étant donné que ce produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, il peut entraîner des réactions allergiques (potentiellement retardées), et exceptionnellement un bronchospasme. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 104 mg/0,65 ml, il est donc quasi 'exempt de sodium'.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été conduite avec SAYANA.

Des interactions avec d'autres traitements médicaux (y compris anticoagulants oraux) ont été rarement rapportées, mais un rapport de cause à effet n'a pas été déterminé. Il convient de garder à l'esprit la possibilité d'interactions chez les patientes qui reçoivent un traitement concomitant par d'autres médicaments.

L'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé in-vitro principalement par hydroxylation via le CYP3A4. Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses spécifiques évaluant les effets cliniques avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 sur l'acétate de médroxyprogestérone et par conséquent, les effets cliniques des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 sont inconnus

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
SAYANA est indiqué pour la prévention de la grossesse.
Les femmes peuvent présenter un retard du retour de la fertilité (conception) après l'arrêt de SAYANA (voir rubrique 4.4).

Grossesse
SAYANA est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Certains rapports suggèrent une association entre l'exposition intra-utérine aux médicaments progestatifs durant le premier trimestre de la grossesse et des anomalies génitales chez les fœtus de sexe masculin et féminin. Si SAYANA est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte lors de l'utilisation de ce médicament, la patiente sera avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Une étude a indiqué que les nourrissons issus de grossesses accidentelles survenant 1 à 2 mois après l'injection du DMPA-IM (150 mg) présentaient un risque accru d'un faible poids de naissance ; ceci a été associé, à son tour, à un risque accru de décès néonatal. Toutefois, le risque global en est très faible parce que les grossesses au cours d'un traitement par DMPA-IM (150 mg) sont peu fréquentes.

Les enfants exposés à l'acétate de médroxyprogestérone in utero et suivis jusqu'à l'adolescence n'ont pas montré de signes d'effets indésirables sur la santé, que ce soit au niveau du développement physique, intellectuel, sexuel ou social.

Allaitement
Des quantités faiblement détectables du médicament ont été identifiées dans le lait de mères recevant l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les femmes allaitantes traitées par DMPA-IM (150 m)g, la composition, la qualité et la quantité du lait ne sont pas influencées négativement. Les effets développementaux et comportementaux de l'exposition de nouveau-nés et de nourrissons à l'acétate de médroxyprogestérone contenu dans le lait maternel ont été étudiés, et ce jusqu'à la puberté. Aucun effet indésirable n'a été relevé. Toutefois, en raison des données limitées concernant les effets de l'acétate de médroxyprogestérone chez les nourrissons allaités de moins de six semaines, SAYANA ne doit pas être administré avant six semaines post-partum lorsque le système enzymatique du nourrisson est plus développé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

SAYANA n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Evénements rapportés lors d'essais cliniques :

Le tableau ci-dessous fournit une liste des réactions indésirables au médicament avec leur fréquence, sur base des données de toutes causalités des études cliniques qui ont enrôlé 2 053 femmes traitées par acétate de médroxyprogestérone dépôt par injection sous-cutanée pour la contraception. Les réactions indésirables au médicament les plus fréquemment rapportées (> 5 %) étaient la céphalée (8,9 %), la métrorragie (7,1 %), la prise de poids (6,9 %), l'aménorrhée (6,3 %) et les réactions au site d'injection (tout type, 6,1 %).
Les effets indésirables sont énumérés en fonction des catégories suivantes, à savoir :
Très fréquent : (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)
Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Evénements rapportés lors de la surveillance post-commercialisation :

En outre, des événements indésirables médicalement significatifs obtenus de données après commercialisation lors de l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone dépôt (IM ou SC) sont aussi inclus dans la liste suivante :

Classe de systèmes d'organes	***Très fréquent***	***Fréquent***	***Peu fréquent***	***Rare***	***Fréquence indéterminée***
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				Cancer du sein (voir rubrique 4.4)	Méningiome (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angio-œdème (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Rétention aqueuse (voir rubrique 4.4), augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie, anxiété, troubles affectifs, irritabilité, baisse de la libido	Nervosité, perturbations émotionnelles, anorgasmie		
Affections du système nerveux		Etourdissement, céphalée	Migraine, somnolence		Crise convulsive
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges		
Affections cardiaques			Tachycardie		
Affections vasculaires			Hypertension (voir rubrique 4.4), veines variqueuses, bouffées de chaleur		Embolie pulmonaire, embolie et thrombose (voir rubrique 4.4), thrombophlébite
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, nausées	Distension abdominale		
Affections hépatobiliaires					Ictère, anomalie de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Alopécie, hirsutisme, dermatite, ecchymose, chloasma, rash, prurit, urticaire	Lipodystrophie acquise	Vergetures
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale, douleur dans les extrémités	Arthralgie, spasmes musculaires		Ostéoporose, fractures ostéoporotiques
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménométrorragie, métrorragie, ménorragie (voir rubrique 4.4), dysménorrhée, aménorrhée, vaginite, douleur mammaire	Kyste ovarien, saignement utérin (irrégulier, augmentation, diminution), pertes vaginales, dyspareunie, galactorrhée, douleur pelvienne, sécheresse vulvo-vaginale, syndrome prémenstruel, sensibilité des seins, augmentation de la taille des seins		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, réaction au site d'injection, atrophie/creux/fossette persistante au site d'injection, nodule au site d'injection, douleur/sensibilité au site d'injection	Pyrexie	Asthénie, décoloration au site d'injection	

Investigations		Augmentation du poids (voir rubrique 4.4), anomalies du frottis cervical	Diminution de la densité minérale osseuse (voir rubrique 4.4), diminution de la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4), anomalies des enzymes hépatiques	Diminution du poids (voir rubrique 4.4)	

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune action positive n'est requise, si ce n'est l'arrêt du traitement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : G03AC06
L'acétate de médroxyprogestérone est un analogue de la 17 α-hydroxyprogestérone avec des effets anti-œstrogéniques, anti-androgéniques et antigonadotrophiques.

Le DMPA-SC inhibe la sécrétion des gonadotrophines ce qui, à son tour, prévient la maturation folliculaire et l'ovulation, et entraîne un épaississement du mucus cervical qui inhibe l'entrée du sperme dans l'utérus. Ces actions produisent son effet contraceptif.

Modifications de la densité minérale osseuse chez les femmes adultes

Une étude comparant les modifications de la densité minérale osseuse chez des femmes utilisant DMPA-SC et chez des femmes utilisant DMPA-IM a montré une perte de densité minérale osseuse similaire entre les deux groupes après deux années de traitement. Les pourcentages moyens de modification de la densité minérale osseuse dans le groupe DMPA-SC sont énumérés dans le tableau 1.

Tableau 1. Modification moyenne en % (Intervalles de Confiance à 95 %) de la DMO par rapport à la valeur initiale chez les femmes adultes utilisant DMPA-SC, par partie du squelette

Temps sous traitement	**Colonne vertébrale**		**Hanche totale**		**Col du fémur**	
	N	Modification moyenne (%) (IC à 95 %)	N	Modification moyenne (%) (IC à 95 %)	N	Modification moyenne (%) (IC à 95 %)
1 an	166	-2,7 (-3,1 à -2,3)	166	-1,7 (-2,1 à -1,3)	166	-1,9 (-2,5 à -1,4)
2 ans	106	- 4,1 (-4,6 à -3,5)	106	-3,5 (-4,2 à -2,7)	106	-3,5(-4,3 à -2,6)

IC = Intervalle de Confiance

Dans une autre étude clinique contrôlée, des femmes adultes ayant utilisé du DMPA-IM pendant une durée maximale de 5 ans ont présenté des diminutions moyennes de la densité minérale osseuse de 5-6 % au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche, contre aucun changement significatif de la densité minérale osseuse dans le groupe témoin. La diminution de la densité minérale osseuse était plus marquée durant les deux premières années d'utilisation, avec des diminutions plus faibles au cours des années suivantes. Des modifications moyennes de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne lombaire de -2,9 %, -4,1 %, -4, 9 %, -4,9 % et -5,4 % après 1, 2, 3, 4 et 5 ans respectivement, ont été observées. Les diminutions moyennes de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale et du col du fémur étaient similaires. Veuillez vous reporter au tableau 2 ci-dessous pour de plus amples détails.

Après l'arrêt du DMPA-IM, la densité minérale osseuse augmentait vers les valeurs initiales au cours de la période post-traitement. Une durée plus longue de traitement était associée à une récupération plus lente de la densité minérale osseuse.

Dans la même étude clinique, un nombre limité de femmes qui avaient utilisé le DMPA-IM pendant 5 ans ont été suivies pendant 2 ans après l'arrêt de l'utilisation du DMPA-IM. La densité minérale osseuse s'est rapprochée des valeurs initiales au cours de la période de 2 ans suivant le traitement. Deux ans après l'arrêt des injections de DMPA, la densité minérale osseuse moyenne a augmenté au niveau des trois sites squelettiques, mais des déficits ont subsisté (voir tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2. Modification moyenne en % (Intervalles de Confiance à 95 %) de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur initiale chez des adultes, par site squelettique et par cohorte, après 5 ans de traitement par DMPA-IM et après 2 ans post-traitement ou 7 ans d'observation (témoin)

Durée d'inclusion dans l'étude	Colonne vertébrale		Hanche totale		Col du fémur	
	DMPA	Groupe témoin	DMPA	Groupe témoin	DMPA	Groupe témoin
5 ans* n Moyenne (SD) IC à 95%	33 -5,4 % (3,57) -6,65; -4,11	105 0,4 % (3,27) -0,20; 1,06	21 -5,2 % (3,60) -6,80; -3,52	65 0,2 % (3,18) -0,60; 0,98	34 -6,1 % (4,68) -7,75; -4,49	106 -0,3 % (5,22) -1,27; 0,73
7 ans** n Moyenne (SD) IC à 95%	12 -3,1 % (3,15) -5,13; -1,13	60 0,5 % (3,65) -0,39; 1,49	7 -1,3 % (4,95) -5,92; 3,23	39 0,9 % (3,81) -0,29; 2,17	13 -5,4 % (2,73) -7,03; -3,73	63 0,0 % (5,88) -1,51; 1,45

*Le groupe traité se composait de femmes qui recevaient du DMPA-IM pendant 5 ans et le groupe témoin se composait de femmes qui n'avaient pas utilisé de contraception hormonale pendant cette période.
** Le groupe traité se composait de femmes qui recevaient du DMPA-IM pendant 5 ans et avaient ensuite été suivies pendant maximum 2 ans post-traitement et le groupe témoin se composait de femmes qui n'avaient pas utilisé de contraceptifs hormonaux pendant 7 ans.
SD = Standard Deviation (écart type)
IC = Intervalle de Confiance

Modifications de la densité minérale osseuse chez les adolescentes (12-18 ans)

Les résultats d'une étude clinique ouverte non randomisée portant sur l'utilisation du DMPA-IM (150 mg IM toutes les 12 semaines pendant une période maximale de 240 semaines (4,6 ans), suivis de mesures post-traitement) chez des adolescentes (12-18 ans), ont montré également que les injections intramusculaires d'acétate de médroxyprogestérone étaient associées à une diminution significative de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur initiale. Chez les patientes qui recevaient ≥ 4 injections/période de 60 semaines, la diminution moyenne de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale était de -2,1 % après 240 semaines (4,6 ans) ; les diminutions moyennes au niveau de la hanche totale et du col du fémur étaient de -6,4 % et -5,4 % respectivement. Voir tableau 3.
En revanche, une cohorte non comparable de patientes non traitées et non comparables, avec des paramètres osseux initiaux différents des utilisatrices de DMPA, ont montré des augmentations moyennes de la densité minérale osseuse à 240 semaines de 6,4%, 1,7% et 1,9% au niveau, respectivement, de la colonne vertébrale, de la hanche totale et du col du fémur.

Tableau 3. Modification moyenne en % (Intervalles de Confiance à 95%) de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur initiale chez des adolescentes recevant ≥ 4 injections par période de 60 semaines, par site squelettique

Durée du traitement	DMPA-IM	
	N	Modification moyenne (%) [IC à 95 %]
Densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale Semaine 60 (1,2 ans) Semaine 120 (2,3 ans) Semaine 180 (3,5 ans) Semaine 240 (4,6 ans)	113 73 45 28	-2,7 [-3,27; -2,12] -5,4 [-6,16; -4,64] -6,4 [-7,38; -5,37] -6,4 [-8,56; -4,24]
Densité minérale osseuse au niveau du col du fémur Semaine 60 Semaine 120 Semaine 180 Semaine 240	113 73 45 28	-2,9 [-3,72; -2,15] -5,3 [-6,23; -4,37] -6,0 [-7,31; -4,59] -5,4 [-7,81; -3,00]
Densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale Semaine 60 Semaine 120 Semaine 180 Semaine 240	114 73 44 27	-2,5 [-2,95; -1,98] -2,7 [-3,57; -1,91] -2,7 [-3,99; -1,35] -2,1 [-4,16; -0,07]

IC = Intervalle de Confiance

Les résultats d'un suivi après le traitement de participantes adolescentes de la même étude qui ont reçu au moins 1 injection de DMPA et qui ont fait l'objet d'au moins 1 mesure de densité minérale osseuse après l'arrêt de l'utilisation du DMPA-IM, sont représentés dans le tableau 4. Le nombre médian d'injections reçues dans cette cohorte pendant la phase de traitement était de 9. Au moment de l'injection finale de DMPA, les modifications en % de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs initiales dans cette cohorte étaient de -2,7 %, -4,1 % et -3,9 % au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche totale et du col du fémur, respectivement. Au fil du temps, ces déficits moyens de densité minérale osseuse se sont résorbés vers les valeurs initiales après l'arrêt du DMPA-IM. La récupération vers les valeurs initiales a exigé 1,2 ans au niveau de la colonne vertébrale, 4,6 ans au niveau de la hanche totale et 4,6 ans au niveau du col du fémur. Il est toutefois important de noter qu'un grand nombre de patientes ont quitté l'étude, par conséquent ces résultats sont basés sur un petit nombre de patientes et quelques patientes présentaient encore des déficits de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale après 240 semaines. L'allongement de la durée du traitement et le tabagisme ont été associés à une récupération plus lente. Veuillez vous reporter au tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Modifications moyennes en % (Intervalles de Confiance à 95%) de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs initiales chez des adolescentes après l'arrêt de DMPA

Semaine après l'arrêt de DMPA	N	Nombre médian d'injections	Modification moyenne en % (SE) entre les valeurs initiales et la fin du traitement	IC à 95%	Modification moyenne en % (SE) entre les valeurs initiales et la visite post-DMPA	IC à 95%
Densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
Densité minérale osseuse au niveau du col du fémur						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
Densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	N/A	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1.48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

SE = Standard Error (erreur type)
IC = Intervalle de Confiance

Relation entre l'incidence des fractures et l'utilisation du DMPA-IM (150 mg) chez les femmes en âge de procréer

Une vaste étude de cohorte rétrospective utilisant les données de la General Practice Research Database (GPRD) comprenait N = 41 876 femmes ayant utilisé le DMPA pour la contraception et pour lesquelles on disposait de données pendant 6 à 24 mois avant leur première utilisation de DMPA et jusqu'à 5,5 ans en moyenne après leur première injection de DMPA. On a observé que le risque de fracture était, dans l'ensemble, plus élevé dans la cohorte de DMPA que chez les non utilisatrices, tant « avant » qu'« après » l'utilisation de DMPA. Le risque de fracture a été comparé entre la période « après » la première injection de DMPA et la période « avant » la première injection : rapport de risque d'incident = 1,01 (IC à 95 % : 0,92 ; 1,11), ce qui suggère que le DMPA n'augmente pas le risque de fracture osseuse.

Le suivi maximal dans cette étude était de 15 ans ; par conséquent, les effets possibles de DMPA qui pourraient s'étendre au-delà de 15 ans de suivi ne peuvent être déterminés. Il est important de savoir que cette étude ne pouvait pas déterminer si l'utilisation de DMPA avait un effet sur le taux de fractures plus tard dans la vie, c.-à-d. après la ménopause.

Méningiome
Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique cas/témoin menée en France, une association entre l'acétate de médroxyprogestérone et le méningiome a été observée. Cette étude était réalisée sur les données du système national des données de santé français (SNDS – Système national des données de santé) et incluait une population de 18 061 femmes qui avaient subi une chirurgie intracrânienne pour le méningiome et 90 305 femmes sans méningiome. L'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 ml injectable a été comparée entre les femmes ayant subi une chirurgie intracrânienne pour le méningiome et les femmes sans méningiome. Les analyses ont révélé un risque excessif de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 ml [9/18 061 (0,05 %) contre 11/90 305 (0,01 %), OR 5,55 (IC à 95 % 2,27 à

13,56)]. Cet excès de risque semble principalement dû à une utilisation prolongée (≥ 3 ans) d'acétate de médroxyprogestérone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone après une injection sous-cutanée unique de SAYANA figurent dans le tableau 5.

Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone suite à une injection sous-cutanée unique de SAYANA chez des femmes en bonne santé (n = 42)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (jour)	$C_{91\ (min)}$ (ng/ml)	ASC_{0-91} (ng·jour/ml)	$ASC_{0-\infty}$ (ng·jour/ml)	t½ (jour)
Moyenne	1,56	8,8	0,402	66,98	92,84	43
Min	0,53	2,0	0,133	20,63	31,36	16
Max	3,08	80,0	0,733	139,79	162,29	114

C_{max} = pic sérique ; T_{max} = moment auquel la C_{max} a été observée ; $ASC_{(0-91)}$ = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant 91 jours ; t½ = demi-vie terminale ; 1 nanogramme = 10^3 picogrammes.

Caractéristiques générales

Absorption
L'absorption de l'acétate de médroxyprogestérone du site d'injection sous-cutanée à l'atteinte des taux thérapeutiques est relativement rapide. La T_{max} moyenne était atteinte environ une semaine après l'injection. Les concentrations maximales de l'acétate de médroxyprogestérone (C_{max}) vont généralement de 0,5 à 3,0 ng/ml, la C_{max} moyenne étant de 1,5 ng/ml après une injection sous-cutanée unique.

Effet du site d'injection
SAYANA a été administré dans la partie antérieure de la cuisse ou dans l'abdomen afin d'en évaluer les effets sur le profil concentration-temps de l'acétate de médroxyprogestérone. Les concentrations minimales de l'acétate de médroxyprogestérone (C_{min}; jour 91) étaient similaires pour les deux sites d'injection, ce qui suggère que le site d'injection n'affecte pas négativement l'efficacité contraceptive.

Distribution
La liaison de l'acétate de médroxyprogestérone aux protéines plasmatiques est en moyenne de 86 %. L'acétate de médroxyprogestérone se lie essentiellement à l'albumine sérique ; il ne se fixe pas à la globuline fixant l'hormone sexuelle (SHBG).

Biotransformation
L'acétate de médroxyprogestérone est fortement métabolisé dans le foie par les enzymes P450. Sa métabolisation porte essentiellement sur une réduction de l'anneau A et/ou de la chaîne latérale, une perte du groupe acétyle, une hydroxylation en position 2, 6, et 21 ou une combinaison de ces positions, donnant lieu à plus de 10 métabolites.

Elimination
Les concentrations résiduelles d'acétate de médroxyprogestérone au terme de l'intervalle d'administration (3 mois) de SAYANA sont généralement inférieures à 0,5 ng/ml, en accord avec sa demi-vie terminale apparente de ~40 jours après l'administration sous-cutanée. La plupart des métabolites de l'acétate de médroxyprogestérone sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuroconjugués, avec seulement de faibles quantités excrétées sous forme de sulfates.

Linéarité/non-linéarité
Les données relatives à l'administration de doses uniques n'ont pas révélé de relation non linéaire pour les doses de 50 à 150 mg après l'administration sous-cutanée. La relation entre l'ASC ou la C_{min} et la dose sous-cutanée d'acétate de médroxyprogestérone s'est révélée linéaire. La C_{max} moyenne ne variait pas de manière substantielle avec l'augmentation de la dose.

Populations particulières
Race
Il n'y avait pas de différences apparentes du profil pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique de l'acétate de médroxyprogestérone après l'administration sous-cutanée de SAYANA chez les femmes de toutes les origines ethniques étudiées. Le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'acétate de médroxyprogestérone chez les femmes asiatiques a été évalué dans le cadre d'une étude séparée.

Effet du poids corporel
Aucun ajustement posologique de SAYANA n'est nécessaire en fonction du poids corporel. L'effet du poids corporel sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone a été évalué chez un sous-ensemble de femmes (n = 42, l'indice de masse corporelle [IMC] allait de 18,2 à 46,0 kg/m^2). Les valeurs de l'ASC_{0-91} pour l'acétate de médroxyprogestérone étaient de 68,5, 74,8, et 61,8 ng –jour/ml chez les femmes faisant partie des groupes d'IMC de ≤ 25 kg/m^2, > 25 à ≤ 30 kg/m^2 et > 30 kg/m^2, respectivement. La C_{max} moyenne de l'acétate de

médroxyprogestérone était de 1,65 ng/ml chez les femmes ayant un IMC ≤ 25 kg/m^2, de 1,76 ng/ml chez les femmes ayant un IMC > 25 à ≤ 30 kg/m^2 et de 1,40 ng/ml chez les femmes ayant un IMC > 30 kg/m^2, respectivement. L'éventail des concentrations minimales (C_{min}) et des demi-vies de l'acétate de médroxyprogestérone était comparable pour les 3 groupes d'IMC.

Relation) pharmacocinétique /pharmacodynamique

D'un point de vue pharmacodynamique, la durée de suppression de l'ovulation dépend du maintien des concentrations thérapeutiques de l'acétate de médroxyprogestérone tout au long des 13 semaines que compte l'intervalle d'administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'acétate de médroxyprogestérone a des effets néfastes sur la reproduction des animaux et son utilisation est contre-indiquée pendant la grossesse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol 3350
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Parahydroxybenzoate de propyle (E 216)
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Phosphate de sodium monobasique monohydraté
Phosphate disodique dodécahydraté
Méthionine
Povidone
Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Emballage fermé : 5 ans
Une fois ouvert : utilisez immédiatement. Jetez toute quantité non utilisée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

SAYANA suspension injectable est fourni dans une seringue pré-remplie jetable (verre de type 1 Ph. Eur.), contenant 0,65 ml, munie d'un bouchon de piston et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle).
Les présentations consistent en une seringue pré-remplie avec une aiguille 26G, 3/8" et 6 seringues pré-remplies avec 6 aiguilles 26G, 3/8".

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

A usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions d'utilisation et manipulation

Préparation
Ne pas mettre au réfrigérateur. Assurez-vous que le médicament est à **température ambiante** avant l'injection (afin d'assurer une viscosité adéquate de la suspension). Veillez à ce que les éléments suivants (diagrammes 6 et 7) soient disponibles.



Seringue
préremplie

Diagramme 6

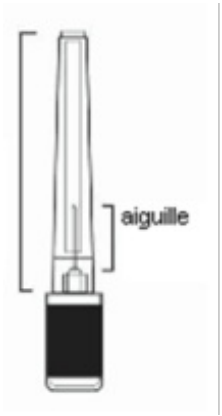


Diagramme 7

SAYANA, comme les autres médicaments à administration parentérale, doit être soumis à un examen visuel avant l'administration afin de détecter d'éventuelles particules et toute décoloration du produit.

Préparation de la seringue
Dévisser doucement le capuchon protecteur de l'aiguille de manière à briser le sceau (diagramme 8). Laisser l'aiguille de côté.

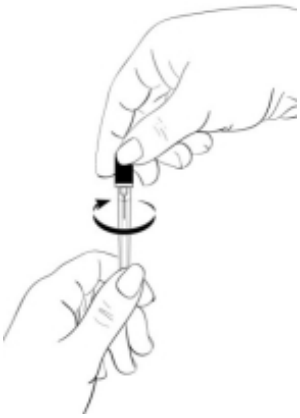
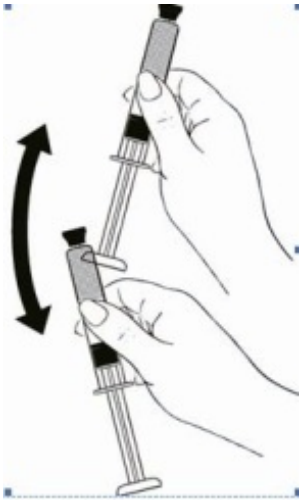


Diagramme 8

En maintenant fermement la seringue avec le corps dirigé vers le haut, agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 1 minute de manière à mélanger complètement le médicament (diagramme 9).



Agiter vigoureusement pendant 1 minute

Enlevez alors le capuchon protecteur du bout du corps de la seringue.

Diagramme 9

En maintenant le corps de la seringue, attachez fermement l'aiguille au corps de la seringue en poussant la protection en plastique de l'aiguille complètement vers le bas avec un mouvement légèrement tournant (diagramme 10).

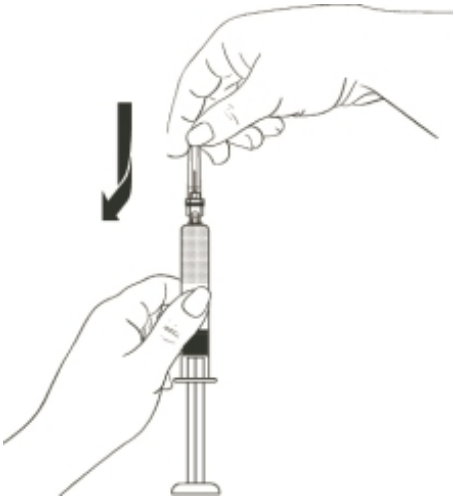


Diagramme 10

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE303913 ; LU2022060146

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22/10/2007
Date de dernier renouvellement : 07/01/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025
BEL 24J17