SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SAYANA 104 mg/0,65 ml suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SAYANA voorgevulde spuit voor éénmalig gebruik met 104 mg medroxyprogesteronacetaat in 0,65 ml suspensie voor injectie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Methylparahydroxybenzoaat – 1,04 mg per 0,65 ml
Propylparahydroxybenzoaat – 0,0975 mg per 0,65 ml
Natrium – 2,47 mg per 0,65 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Witte tot gebroken witte homogene suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SAYANA is geïndiceerd voor langdurige contraceptie bij vrouwen. Elke subcutane injectie verhindert de ovulatie en biedt een contraceptie gedurende minstens 13 weken (± 1 week). Men dient er echter rekening mee te houden dat de terugkeer van de fertiliteit (ovulatie) tot een jaar kan duren (zie rubriek 4.4).

Aangezien verlies van botmineraaldichtheid (BMD) kan optreden bij vrouwen van alle leeftijden die langdurig SAYANA gebruiken (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), dient een risico/voordeelevaluatie, die ook rekening houdt met de vermindering van de BMD gedurende zwangerschap en/of borstvoeding, te worden overwogen.

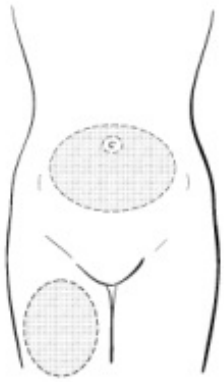
Gebruik bij adolescenten (12-18 jaar)
Bij adolescenten is het gebruik van SAYANA slechts geïndiceerd nadat andere contraceptiemethoden ongeschikt of onaanvaardbaar bevonden werden wegens onbekende langetermijneffecten van SAYANA op het botverlies gedurende de kritieke periode van botaangroei (zie rubriek 4.4).

SAYANA werd niet bestudeerd bij vrouwen jonger dan 18 jaar, maar men beschikt over gegevens betreffende intramusculair depot medroxyprogesteronacetaat (DMPA-IM) 150 mg in deze populatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De voorgevulde spuit van SAYANA moet onmiddellijk voor het gebruik krachtig geschud worden om ervoor te zorgen dat de toegediende dosis een uniforme suspensie is. De behandeling moet ingesteld worden door een arts of gezondheidsassistent en moet toegediend worden in de vorm van een subcutane injectie (SC) in het bovendijbeen of de buik. Het geneesmiddel moet langzaam ingespoten worden tot de spuit leeg is wat ongeveer 5-7 seconden moet duren. Voor de bereidingsinstructies van SAYANA voor toediening, zie rubriek 6.6.

Stap 1: Keuze en voorbereiding van de injectieplaats.
Kies de injectieplaats op het bovenste deel van de dij of de buik, zie de gearceerde zones (diagram 1). Vermijd de benige zones en de navel.



Bovenste deel van de dij of buik

Diagram 1

Gebruik een met alcohol doordrenkte tampon om de huid te reinigen op de gekozen injectieplaats. Laat de huid drogen.

Het lichaam van de spuit steeds stevig vasthouden, de transparante plastieken bescherming van de naald verwijderen zonder wringen, en er tegelijkertijd voor zorgen dat de naald stevig vastgeankerd blijft aan de injectiespuit (diagram 2).

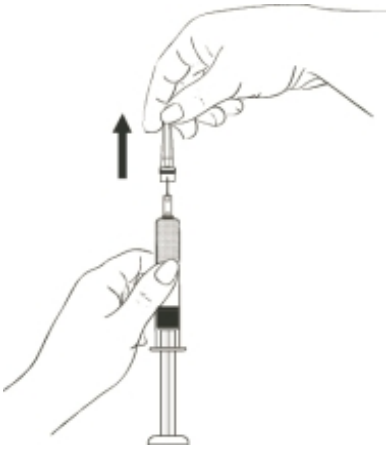


Diagram 2

De injectiespuit vasthouden met de naald naar boven gericht, de plunjer zachtjes indrukken tot wanneer het geneesmiddel de bovenkant van de injectiespuit bereikt. Er mag zich geen lucht in het lichaam bevinden (diagram 3).



Diagram 3

Stap 2: Injectie van de dosis.
Tussen duim en wijsvinger een grote oppervlakte van de huid vastnemen en zachtjes samendrukken op de gekozen injectieplaats (diagram 9) terwijl u de huid naar voren trekt. De naald inbrengen volgens een hoek van 45 graden, zodat het grootste deel van de naald zich in het vetweefsel bevindt. De plastieken naaldhouder van de naald moet de huid bijna raken (diagram 4).



Diagram 4

Het geneesmiddel traag **inspuiten** tot wanneer de injectiespuit leeg is (diagram 5).

- Dit duurt ongeveer 5-7 seconden.
- Het is belangrijk dat de volledige dosis Sayana wordt gegeven.



Traag inspuiten (5-7 seconden)

Diagram 5

Wanneer de gehele dosis volledig werd geïnjecteerd, de naald voorzichtig uit de huid trekken.

Druk gedurende enkele seconden met een propere prop watten op de injectieplaats. **NIET op deze plaats wrijven.**

Volwassenen
Eerste injectie: Om een contraceptieve bescherming te verzekeren in de eerste gebruikscyclus moet een SC injectie van 104 mg worden toegediend

gedurende de eerste vijf dagen van een normale menstruele cyclus. Indien de injectie volgens deze instructies wordt toegediend, zijn geen bijkomende contraceptieve maatregelen vereist.

Volgende dosissen: De tweede en daaropvolgende injecties moeten worden toegediend met intervallen van 13 weken; zolang de injectie niet later dan zeven dagen na dit tijdstip wordt toegediend, zijn geen bijkomende contraceptieve maatregelen (bijv. barrièremethode) noodzakelijk. Indien het interval sinds de vorige injectie om een of andere reden langer is dan 14 weken (13 weken plus 7 dagen), moet een zwangerschap worden uitgesloten vooraleer de volgende injectie wordt toegediend. De doeltreffendheid van SAYANA is afhankelijk van het respecteren van het aanbevolen behandelingsschema.

Postpartum: De injectie dient te worden toegediend binnen de 5 dagen postpartum indien geen borstvoeding gegeven wordt (om zekerder te zijn dat de patiënte niet zwanger is). Indien de injectie op een ander ogenblik dient toegediend te worden, dient een zwangerschap uitgesloten te worden.

Indien borstvoeding gegeven wordt, dient de injectie niet vroeger dan zes weken postpartum toegediend te worden wanneer het enzymsysteem van de zuigeling meer ontwikkeld is (zie rubriek 4.6).

Het is bewezen dat vrouwen aan wie tijdens het direct volgende puerperium SAYANA voorgeschreven werd, langdurige en hevige bloedingen kunnen hebben. Daarom moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid tijdens het puerperium gebruikt worden. Vrouwen die overwegen dit product onmiddellijk na de bevalling of de zwangerschapsonderbreking te gebruiken, moet aangeraden worden dat het risico van langdurige en hevige bloedingen verhoogd kan zijn. De artsen worden eraan herinnerd dat de ovulatie vanaf de vierde week kan optreden bij niet borstvoeding gevende postpartum patiëntes.

Overschakelen van andere contraceptiemethoden naar SAYANA: Bij overschakelen van andere contraceptiemethoden naar SAYANA dient SAYANA te worden toegediend op een manier die een continue contraceptieve bescherming biedt op basis van het werkingsmechanisme van beide methoden (bijv. patiëntes die overschakelen van een oraal contraceptivum naar SAYANA, dienen hun eerste injectie van SAYANA te krijgen binnen de 7 dagen na de inname van hun laatste actieve pil).

Leverinsufficiëntie: Het effect van leverziekten op de farmacokinetiek van SAYANA is onbekend. Omdat SAYANA hoofdzakelijk in de lever geëlimineerd wordt, is het mogelijk dat het slecht gemetaboliseerd wordt bij patiëntes met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Nierinsufficiëntie: Het effect van nierziekten op de farmacokinetiek van SAYANA is onbekend. Aangezien SAYANA echter bijna uitsluitend uitgescheiden wordt via het levermetabolisme, is geen doseringsaanpassing nodig bij vrouwen met nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten
SAYANA is niet geïndiceerd vóór de eerste menstruatie (zie rubriek 4.1 Therapeutische indicaties). Gegevens over de IM toediening van medroxyprogesteronacetaat bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) zijn beschikbaar (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen). Behalve de problemen rond het verlies van BMD, verwacht men een zelfde veiligheid en doeltreffendheid van SAYANA bij adolescenten na de menarche als bij volwassen vrouwen.

4.3 Contra-indicaties

- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiëntes met een bekende overgevoeligheid voor medroxyprogesteronacetaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- SAYANA is gecontra-indiceerd in geval van zekere of vermoedelijke zwangerschap.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een bekende of vermoedelijke kwaadaardige tumor ter hoogte van de borst of de genitale organen.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiëntes met meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiëntes met niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiëntes met ernstige leverinsufficiëntie.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiëntes met metabolische botziekten.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiëntes met een actieve trombo-embolische ziekte en bij patiëntes die een cerebrovasculaire ziekte hebben of gehad hebben.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlies van botmineraaldichtheid:
Het gebruik van depot medroxyprogesteronacetaat subcutaan (DMPA-SC) vermindert de oestrogeenconcentraties in het serum en is geassocieerd met een significant verlies van BMD te wijten aan het bekende effect van oestrogeendeficiëntie op de botremodellering. Het botverlies neemt toe met de gebruiksduur. De BMD blijkt nochtans te verhogen na de stopzetting van DMPA-SC en de oestrogeenproductie door de ovaria verhoogt.

Dit verlies van BMD is bijzonder verontrustend gedurende de adolescentie en de vroege volwassenheid, een belangrijke periode voor de botaangroei. Het is niet geweten of het gebruik van DMPA SC door jonge vrouwen de botmassapiek zal verminderen en het risico op fracturen in het latere leven,

d.w.z. na de menopauze, zal doen toenemen.

Een studie gerealiseerd om de BMD effecten van DMPA-IM (Depo-Provera) bij adolescenten te evalueren, toonde aan dat het gebruik ervan geassocieerd was met een statistisch significante vermindering van de BMD tegenover de basislijn. Na het staken van DMPA-IM bij adolescenten keerde de gemiddelde BMD terug naar de basislijnwaarden na 1,2 jaar voor de lumbale wervelkolom, 4,6 jaar voor de totale heup en 4,6 jaar voor de femurhals (zie rubriek 5.1). Echter, bij sommige deelnemers keerde de BMD tijdens de follow-up niet volledig terug naar de basislijn en bij deze groep is de uitkomst op lange termijn niet bekend. Bij adolescenten kan SAYANA gebruikt worden, maar alleen nadat andere contraceptiemethoden met de patiëntes werden besproken en ongeschikt of onaanvaardbaar werden bevonden.

Een grote observatiestudie bij voornamelijk volwassen gebruiksters van contraceptiva toonde aan dat gebruik van DMPA-IM het risico op botfracturen niet vergrootte. Het is belangrijk te weten dat deze studie niet kon bepalen of het gebruik van DMPA een effect op het aantal fracturen in het latere leven had.(zie rubriek 5.1 - Relatie tussen fractuurincidentie en het gebruik van DMPA-IM bij vrouwen die zwanger kunnen worden).

Bij vrouwen van alle leeftijden dient een zorgvuldige herevaluatie van de risico's en voordelen van de behandeling plaats te vinden bij degenen die het langer dan 2 jaar willen gebruiken. In het bijzonder bij vrouwen die door hun leefstijl en/of om medische redenen significante risicofactoren voor osteoporose vertonen, dienen andere contraceptiemethoden te worden overwogen alvorens SAYANA te gebruiken.

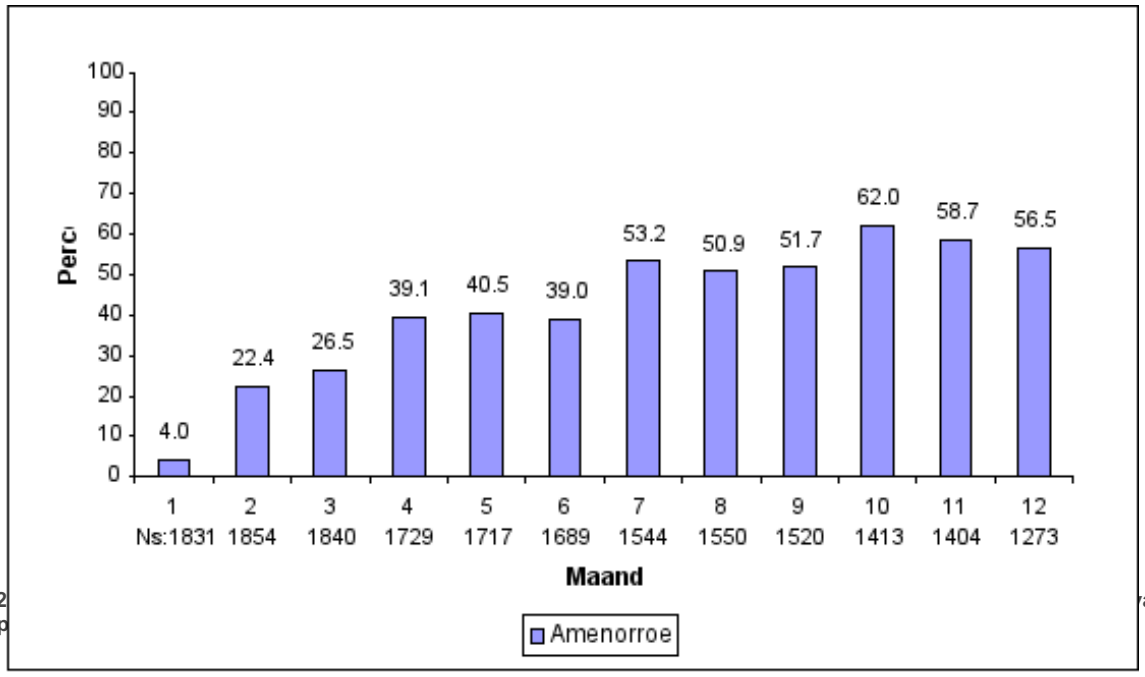
Significante risicofactoren voor osteoporose omvatten:

- Alcoholmisbruik en/of tabagisme
- Chronisch gebruik van geneesmiddelen die de botmassa kunnen verminderen, bijv. anti-epileptica of corticosteroïden
- Lage body mass index of eetstoornis, bijv. anorexia nervosa of boulimie
- Antecedenten van laagenergetische fractuur
- Familiale antecedenten van osteoporose

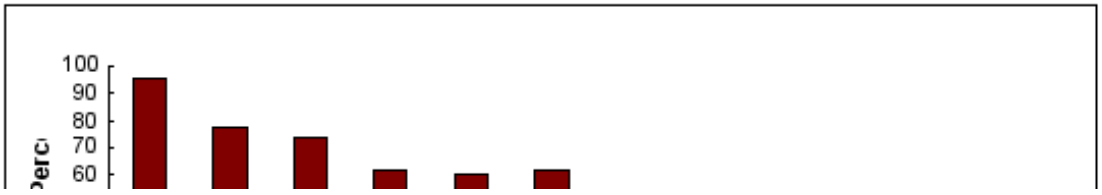
Zie de rubriek 5.1 voor meer informatie over de wijzigingen van de BMD bij volwassen vrouwen en adolescentes. Een voldoende aanvoer van calcium en vitamine D, hetzij via de voeding, hetzij via supplementen, is belangrijk voor de botgezondheid bij vrouwen, ongeacht hun leeftijd.

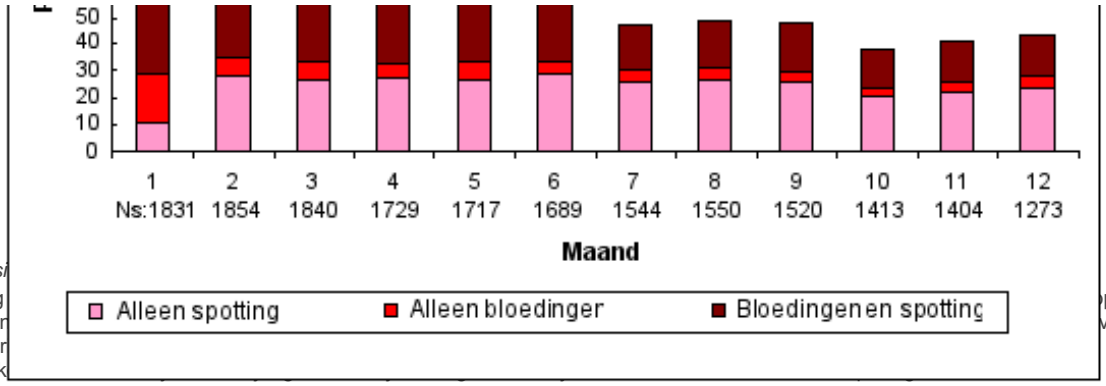
Onregelmatige menstruaties:
De meeste vrouwen die SAYANA gebruikten, vertoonden een wijziging van hun menstruele bloedingspatronen. De patiëntes dienen afdoende te worden voorgelicht over de kans op menstruatiestoornissen en over een potentiële vertraging in de terugkeer van de ovulatie. Bij voortzetting van de behandeling met SAYANA waren er minder vrouwen met onregelmatige maandstonden en meer vrouwen met amenorroe. Na de vierde dosis vertoonde 39% van de vrouwen amenorroe in de 6e maand. In de 12e maand vertoonde 56,5% van de vrouwen amenorroe. De veranderingen in de menstruatiepatronen in de drie contraceptiestudies zijn weergegeven in figuur 1 en 2. Figuur 1 illustreert de toename van het percentage vrouwen met amenorroe tijdens de studie (12 maanden). Figuur 2 toont het percentage vrouwen met alleen spotting, alleen bloedingen of zowel bloedingen als spotting gedurende dezelfde periode. Naast amenorroe, bestond de wijziging van de bloedingspatronen uit intermenstruele bloedingen, menorragie en metrorragie. Indien de abnormale bloedingen geassocieerd met SAYANA aanhouden of ernstig zijn, dienen de nodige onderzoeken te worden uitgevoerd en een geschikte behandeling te worden ingesteld.

Figuur 1. Percentage met SAYANA behandelde vrouwen met amenorroe in contraceptiestudies per maanden van 30 dagen (ITT-populatie, N=2053)



Figuur 2 ... van 30 dagen (ITT-pop...





Kankerrisi

Bewaking op lange termijn vond geen van een verminder Borstkank

Sommige epidemiologische onderzoeken merkten een klein verschil van het risico op een diagnose van borstkanker bij huidige en recente gebruiksters in vergelijking met vrouwen die nooit hormonale contraceptiva gebruikten. Het extra risico bij huidige en recente gebruiksters van depot medroxyprogesteronacetaat is klein vergeleken met het globale risico van borstkanker, in het bijzonder bij jonge vrouwen (zie hieronder) en is niet duidelijk na 10 jaar sinds het laatste gebruik. De duur van het gebruik blijkt minder belangrijk.

Mogelijk aantal bijkomende gevallen van borstkanker gediagnosticeerd tot 10 jaar na stopzetting van inspuitbare progestagenen*

Leeftijd bij laatste gebruik van depot medroxyprogesteron-acetaat	Aantal gevallen per 10 000 vrouwen die nooit gebruikt hebben	Aantal bijkomende gevallen per 10 000 gebruiksters van depot medroxyprogesteronacetaat
20	Minder dan 1	Veel minder dan 1
30	44	2-3
40	160	10

* gebaseerd op een gebruik gedurende 5 jaar

Meningeoom
Er zijn gevallen van meningeoom (enkelvoudige en meervoudige) gemeld bij patiëntes die gedurende langere tijd (enkele jaren) werden behandeld met medroxyprogesteronacetaat. Patiëntes die met SAYANA worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeoom in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënte meningeoom wordt vastgesteld, moet het gebruik van SAYANA uit voorzorg worden stopgezet.
In sommige gevallen werd krimp van het meningeoom waargenomen na stopzetting van de behandeling met depot medroxyprogesteronacetaat.

Trombo-embolische stoornissen
Ofschoon geen oorzakelijk verband is aangetoond tussen medroxyprogesteronacetaat en de inductie van trombotische of trombo-embolische stoornissen, zullen patiëntes die dit type van voorval vertonen, bijv. longembolie, cerebrovasculaire ziekte, retinale trombose of diepe veneuze trombose, tijdens behandeling met SAYANA, het geneesmiddel niet meer mogen toegediend krijgen. Vrouwen met antecedenten van trombo-embolische ziekten werden niet in klinische studies bestudeerd en er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid van het gebruik van SAYANA in deze populatie.

Anafylaxie en anafylactoïde reactie
Indien een anafylactische reactie optreedt, dient een gepaste behandeling te worden ingesteld. Ernstige anafylactische reacties vereisen een spoedeisende medische behandeling.

Oogaandoeningen
In afwachting van een onderzoek mag het geneesmiddel mag niet meer worden toegediend in geval van een plots partieel of volledig visusverlies of bij een plots optredende proptose, diplopie of migraine. Indien het onderzoek wijst op papiloedeem of retinale vasculaire letsels, dient de medicatie niet meer te worden toegediend.

Voorzorgen

Gewichtswijzigingen
Gewichtswijzigingen zijn frequent maar onvoorspelbaar. In de fase 3-studies werd het lichaamsgewicht gedurende 12 maanden gevolgd. De helft (50%) van de vrouwen behielden hun initieel gewicht op 2,2 kg na. Twaalf procent van de vrouwen verloren meer dan 2,2 kg, en 38% van de vrouwen kwamen meer dan 2,3 kg bij.

Vochtretentie
Er zijn aanwijzingen dat progestagenen in zekere mate vochtretentie kunnen veroorzaken; daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiëntes met een reeds bestaande medische aandoening die door vochtretentie negatief zou kunnen beïnvloed worden.

Terugkeer van de ovulatie
Na een éénmalige dosis van SAYANA bedroeg de cumulatieve frequentie van terugkeer van de ovulatie, gemeten met behulp van het plasmaprogesteron, 97,4% (38/39 patiëntes) een jaar na de toediening. Na het therapeutisch venster van 14 weken was de snelste terugkeer van de

ovulatie een week, en de mediane tijd tot de ovulatie 30 weken. Vrouwen moeten ervan op de hoogte gebracht worden dat de terugkeer van de ovulatie kan vertraagd zijn na gebruik van de methode, ongeacht de duur van het gebruik. Het is echter vastgesteld dat de amenorroe en/of de menstruele onregelmatigheden die waargenomen worden na stopzetting van de hormonale contraceptie, mogelijk te wijten zijn aan een onderliggende aandoening geassocieerd met menstruele onregelmatigheden, in het bijzonder het syndroom van polycystische ovaria.

Psychische stoornissen
Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties
De vrouwen dienen ervan op de hoogte te worden gebracht dat SAYANA geen bescherming biedt tegen seksueel overdraagbare infecties (STI's, *sexually transmitted infections*), waaronder HIV-infectie (AIDS), maar depot medroxyprogesteronacetaat is evenzeer een steriele injectie en zal hen indien gebruikt volgens de aanwijzingen niet blootstellen aan STI's. Methoden voor veilig vrijen zoals correct en consequent gebruik van condooms verminderen de overdracht van STI's door seksueel contact, waaronder HIV.

De voordelen van anticonceptiemogelijkheden en de risico's ervan moeten voor iedere vrouw afzonderlijk worden geëvalueerd.

Koolhydraten/metabolisme
Sommige patiëntes die met progestagenen behandeld worden kunnen een vermindering van de glucosetolerantie vertonen. Diabetische patiëntes dienen tijdens dergelijke behandeling van dichtbij te worden gevolgd.

Leverfunctie
Indien zich geelzucht ontwikkelt bij vrouwen behandeld met SAYANA, dient het geneesmiddel niet meer toegediend te worden (zie rubriek 4.3).

Hypertensie en lipidenstoornissen
Beperkte gegevens suggereren dat er een wat verhoogd risico van cardiovasculaire voorvallen bestaat bij vrouwen met hypertensie of met lipidenstoornissen die slechts injecteerbare progestagenen gebruiken. Als hypertensie tijdens de behandeling met SAYANA optreedt en/of de verhoging van de hypertensie niet adequaat door antihypertensiva kan worden gecontroleerd, moet de behandeling met SAYANA worden gestopt. Bijkomende risicofactoren voor arteriële trombotische aandoeningen omvatten: hypertensie, roken, leeftijd, lipidenstoornissen, migraine, obesitas, positieve familiegeschiedenis, hartklepstoornissen, atriale fibrillatie.

SAYANA moet met voorzorg worden gebruikt bij patiëntes met één of meer van deze risicofactoren.

Andere aandoeningen
De volgende aandoeningen werden zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van geslachtssteroïden gemeld, maar een verband met het gebruik van progestagenen werd niet vastgesteld: geelzucht en/of pruritus geassocieerd met cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies geassocieerd met otosclerose.

In aanwezigheid van een van de bovenvermelde aandoeningen of risicofactoren dient men voor elke vrouw afzonderlijk de voordelen van een behandeling met DEPO-PROVERA S.C. af te wegen tegen de mogelijke risico's en dient men de vrouw ervan op de hoogte te brengen vooraleer ze beslist om dit geneesmiddel te gebruiken. Bij verergering, exacerbatie of eerste optreden van een van deze risicofactoren moet de vrouw haar arts raadplegen, die dan zal beslissen of DEPO-PROVERA S.C. al dan niet moet worden stopgezet.

Laboratoriumtesten
De patholoog moet op de hoogte gebracht worden van de progestageenbehandeling wanneer relevante monsters worden voorgelegd. De arts dient te worden geïnformeerd dat bepaalde endocriene testen en leverfunctietesten, en bloedcomponenten beïnvloed kunnen zijn door de progestageenbehandeling:
a) Vermindering van de steroïden in het plasma/de urine (bijv. progesteron, oestradiol, pregnanediol, testosteron, cortisol)
b) Vermindering van de gonadotropineconcentraties in het plasma/de urine (bijv. LH, FSH).
c) Vermindering van de concentraties van sekshormoonbindende globuline (SHBG).

Hulpstoffen
Aangezien dit product methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat bevat, kan het (mogelijk vertraagde) allergische reacties, en in uitzonderlijke gevallen een bronchospasme, teweegbrengen. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 104 mg/0,65 ml, d.w.z. in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met SAYANA.

Interacties met andere medische behandelingen (inclusief orale antistollingsmiddelen) zijn in zeldzame gevallen gemeld, maar een oorzakelijk verband is niet vastgesteld. De mogelijkheid van interacties dient voor ogen te worden gehouden bij patiëntes die gelijktijdig met andere geneesmiddelen behandeld worden.

Medroxyprogesteronacetaat wordt in-vitro gemetaboliseerd, voornamelijk door hydroxylatie via CYP3A4. Er werden geen specifieke studies naar geneesmiddeleninteractie uitgevoerd die de klinische effecten van CYP3A4-inductoren of -remmers op medroxyprogesteronacetaat evalueren. De klinische effecten van CYP3A4-inductoren of -remmers zijn derhalve onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
SAYANA is geïndiceerd om zwangerschap te voorkomen.

Het kan enige tijd duren voordat de vruchtbaarheid (conceptie) is teruggekeerd bij vrouwen na stopzetting van SAYANA (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap
SAYANA is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Sommige meldingen suggereren een verband tussen intra-uteriene blootstelling aan progestatieve geneesmiddelen in het eerste trimester van de zwangerschap en genitale afwijkingen bij mannelijke en vrouwelijke foetussen. Indien SAYANA gebruikt wordt gedurende de zwangerschap of indien de patiënte zwanger wordt tijdens gebruik van dit geneesmiddel, dient zij gewaarschuwd te worden voor het potentiële risico voor de foetus.

Een studie vond dat zuigelingen van accidentele zwangerschappen die plaatsvonden 1 tot 2 maanden na een injectie met DMPA-IM (150 mg) een verhoogd risico op een laag geboortegewicht vertonen; dit werd op zijn beurt geassocieerd met een verhoogd risico op neonatale sterfte. Het totale risico is in het algemeen zeer gering omdat zwangerschappen bij behandeling met DMPA-IM (150 mg) zeldzaam zijn.

Kinderen die in utero werden blootgesteld aan medroxyprogesteronacetaat en die tot de adolescentie werden gevolgd, vertoonden geen aanwijzingen van bijwerkingen op hun gezondheid, inclusief hun fysische, intellectuele, seksuele of sociale ontwikkeling.

Borstvoeding
Geringe opspoorbare hoeveelheden van het geneesmiddel werden geïdentificeerd in de melk van moeders behandeld met DMPA-IM (150 mg). Bij zogende moeders behandeld met een IM injectie van 150 mg medroxyprogesteronacetaat, zijn de samenstelling, de kwaliteit en de hoeveelheid van de melk niet ongunstig beïnvloed. Pasgeborenen en zuigelingen blootgesteld aan medroxyprogesteronacetaat vanuit de moedermelk werden tot hun puberteit bestudeerd met betrekking tot de effecten op hun ontwikkeling en gedrag. Er werden geen bijwerkingen genoteerd. Wegens de beperkte gegevens betreffende de effecten van medroxyprogesteronacetaat bij zuigelingen jonger dan zes weken die borstvoeding krijgen, dient SAYANA nochtans niet vroeger dan zes weken postpartum toegediend te worden wanneer het enzymsysteem van de zuigeling meer ontwikkeld is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SAYANA heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Voorvallen gemeld tijdens klinische studies:

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen met hun frequentie gebaseerd op gegevens over alle oorzaken afkomstig uit klinische studies waarin 2 053 vrouwen waren opgenomen die depot medroxyprogesteronacetaat subcutaan als contraceptie kregen toegediend. De meest frequent (>5 %) gemelde bijwerkingen op het geneesmiddel waren hoofdpijn (8,9 %), metrorragie (7,1 %), gewichtstoename (6,9 %), amenorroe (6,3 %) en reacties op de injectieplaats (elk type, 6,1 %).

De bijwerkingen zijn opgesomd in functie van de volgende categorieën:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100 tot <1/10)
Soms (≥1/1000 tot <1/100)
Zelden (≥1/10000 tot <1/1000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Voorvallen gemeld door het geneesmiddelenbewakingssysteem

Bovendien zijn ook ongewenste voorvallen van medische betekenis die afkomstig zijn van gegevens over het gebruik van injecteerbaar depot medroxyprogesteronacetaat (IM of SC) na het op de markt brengen in onderstaande lijst opgenomen:

Systeem/ orgaanklasse	***Zeer vaak***	***Vaak***	***Soms***	***Zelden***	***Niet bekend***

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (met inbegrip van cysten en poliepen)				Borstkanker (zie rubriek 4.4)	Meningeoom (zie rubriek 4.4)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid voor het geneesmiddel (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reacties, anafylactoïde reacties, angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Vochtretentie (zie rubriek 4.4), grotere eetlust, afgenomen eetlust		
Psychische stoornissen		Depressie, slapeloosheid, angst, affectieve stoornis, prikkelbaarheid, verminderd libido	Zenuwachtigheid, emotionele stoornis, anorgasmie		
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn	Migraine, slaperigheid		Epilepsieaanval
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo		
Hartaandoeningen			Tachycardie		
Bloedvataandoeningen			Hypertensie (zie rubriek 4.4), spataders, warmteopwellingen		Longembolie, embolie en trombose (zie rubriek 4.4), tromboflebitis
Maag-darmstelselaandoeningen		Buikpijn, misselijkheid	Opgezette buik		
Lever- en galaandoeningen					Icterus, abnormale leverfunctie (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne	Alopecia, hirsutisme, dermatitis, ecchymose, chloasma, rash, pruritus, urticaria,	Verworven lipodystrofie	Huidstriae
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn, pijn in extremiteiten	Artralgie, spierspasmen		Osteoporose, osteoporotische fracturen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menometrorragie, metrorragie, menorragie (zie rubriek 4.4), dysmenorroe, amenorroe, vaginitis, pijnlijke borsten	Ovariumcyste, uterusbloedingen (onregelmatig, toename, afname), vaginale afscheiding, dyspareunie, galactorroe, pijn in het bekken, vulvovaginale droogte, premenstrueel syndroom, gevoelige borsten, vergroting van de borsten		

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, reacties op injectieplaats, persisterende atrofie/indeuking/kuiltje op injectieplaats, knobbeltje/bultje op injectieplaats, pijn/gevoeligheid op injectieplaats	Pyrexie	Asthenie, verkleuring op de injectieplaats	
Onderzoeken		Gewichtstoename (zie rubriek 4.4) abnormaal cervixuitstrijkje	Verminderde botdichtheid (zie rubriek 4.4.) verminderde glucosetolerantie (zie rubriek 4.4), abnormale leverenzymen	Gewichtsafname (zie rubriek 4.4)	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen positieve actie vereist behalve het stopzetten van de behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC Code: G03AC06
Medroxyprogesteronacetaat is een analogon van 17 α-hydroxyprogesteron met anti-oestrogene, anti-androgene en antigonadotrope effecten.

DMPA-SC inhibeert de afscheiding van gonadotropinen die op hun beurt de folliculaire rijping en de ovulatie voorkomt en verdikking van het baarmoederslijmvlies veroorzaakt wat de toegang van zaadcellen tot de baarmoeder inhibeert. Deze werkingen zorgen voor zijn contraceptief effect.

Botmineraaldichtheid (BMD) wijzigingen bij volwassen vrouwen

Een studie ter vergelijking van de veranderingen in BMD bij vrouwen die DMPA-SC gebruiken met deze bij vrouwen die DMPA-IM gebruiken, toonde na twee jaar behandeling een gelijkaardig verlies in BMD tussen beide groepen. De gemiddelde procentuele veranderingen in BMD in de DMPA-SC groep zijn opgesomd in tabel 1.

Tabel 1. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij volwassen vrouwen die DMPA-SC gebruiken per skeletale site.

Tijd onder behan-deling	Lumbale wervelkolom		Totale heup		Femurhals	
	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)
1 jaar	166	-2,7 (-3,1 tot -2,3)	166	-1,7 (-2,1 tot -1,3)	166	-1,9 (-2,5 tot -1,4)
2 jaar	106	- 4,1 (-4,6 tot -3,5)	106	-3,5 (-4,2 tot -2,7)	106	-3,5 (-4,3 tot -2,6)

BI = Betrouwbaarheidsinterval

In een andere gecontroleerde, klinische studie vertoonden volwassen vrouwen die gedurende maximum 5 jaar DMPA-IM gebruikten gemiddelde BMD verminderingen van 5-6% ter hoogte van de wervelkolom en de heup, versus niet-significante BMD wijzigingen in de controlegroep. De daling van de BMD was meer uitgesproken gedurende de eerste twee jaar van het gebruik, met kleinere dalingen in de volgende jaren. Gemiddelde veranderingen in de BMD van de lumbale wervelkolom van –2,9%, -4,1%, -4, 9%, -4,9% en –5,4% na respectievelijk 1, 2, 3, 4 en 5 jaar werden waargenomen. De gemiddelde dalingen van de BMD van de totale heup en de femurhals waren gelijkaardig. Wij verwijzen naar de onderstaande tabel 2 voor verdere bijzonderheden.

Na de stopzetting van het gebruik van DMPA-IM steeg de BMD naar de basislijnwaarden gedurende de nabehandelingsperiode. Een langere behandelingsduur was geassocieerd met een trager herstel van de BMD.

In dezelfde klinische studie werden een beperkt aantal vrouwen die gedurende 5 jaar DMPA-IM hadden gebruikt na stopzetting van het gebruik van DMPA-IM 2 jaar opgevolgd. De BMD steeg richting de basislijnwaarden gedurende de 2-jarige periode na de behandeling. Twee jaar nadat met de DMPA-injecties was gestopt, was de gemiddelde BMD op alle drie de skeletale sites gestegen, maar bleef er sprake van tekorten (zie tabel 2 hieronder).

Tabel 2. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij volwassenen per skeletale site en per cohorte na 5 jaar behandeling met DMPA-IM en na 2 jaar nabehandeling of 7 jaar observatie (controle).

Tijd in de studie	Wervelkolom		Totale heup		Femurhals	
	DMPA	Controle	DMPA	Controle	DMPA	Controle
5 jaar* n Gemiddelde (SD) 95% BI	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 jaar** n Gemiddelde (SD) 95% BI	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

*De behandelingsgroep bestond uit vrouwen die behandeld werden met DMPA-IM gedurende 5 jaar en de controlegroep bestond uit vrouwen die gedurende deze periode geen hormonale anticonceptie gebruikten.
** De behandelingsgroep bestond uit vrouwen die behandeld werden met DMPA-IM gedurende 5 jaar en daarna gedurende maximum 2 jaar gevolgd werden en de controlegroep bestond uit vrouwen die gedurende 7 jaar geen hormonale anticonceptie gebruikten.
SD = Standaarddeviatie
BI = Betrouwbaarheidsinterval

<u>BMD wijzigingen bij vrouwelijke adolescenten (12-18 jaar)</u>

De resultaten van een open-label niet gerandomiseerde klinische studie betreffende DMPA-IM (150 mg IM om de 12 weken tot en met 240 weken (4,6 jaar), gevolgd door metingen na de behandeling) bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) toonden ook aan dat het gebruik van IM

medroxyprogesteronacetaat geassocieerd was met een significante daling van de BMD tegenover de basislijn. Bij de patiëntes die ≥4 injecties/periode van 60 weken kregen, bedroeg de gemiddelde daling van de BMD van de lumbale wervelkolom -2,1% na 240 weken (4,6 jaar); de gemiddelde dalingen voor de totale heup en de femurhals bedroegen respectievelijk -6,4% en -5,4%. Zie tabel 3.
Een niet vergelijkbare cohort van niet vergelijkbare niet behandelde patiëntes met initiële botparameters die van de gebruiksters van DMPA verschilden, vertoonde daarentegen op 240 weken gemiddelde verhogingen van de BMD van 6,4 %, 1,7 % en 1,9 % voor respectievelijk de lumbale wervelkolom, de totale heup en de femurhals.

Tabel 3. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij adolescenten die ≥4 injecties per periode van 60 weken per skeletale site kregen

Duur van de behandeling	DMPA-IM	
	N	**Gemiddelde % wijziging [95% BI]**
BMD totale heup		
Week 60 (1,2 jaar)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Week 120 (2,3 jaar)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Week 180 (3,5 jaar)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Week 240 (4,6 jaar)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD femurhals		
Week 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Week 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Week 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Week 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
BMD lumbale wervelkolom		
Week 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Week 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Week 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Week 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Resultaten van de opvolging na behandeling van adolescente deelnemers van dezelfde studie die ten minste 1 DMPA-injectie kregen en bij wie ten minste 1 follow-up BMD-meting uitgevoerd werd na stopzetting van DMPA-IM worden weergegeven in tabel 4. Het mediane aantal injecties dat de deelnemers kregen in dit cohort gedurende de behandelingsfase was 9. Op het moment van de laatste DMPA-injectie bedroegen de procentuele wijzigingen in BMD tegenover de basislijn in dit cohort -2,7%, -4,1% en -3,9% voor respectievelijk de wervelkolom, totale heup en femurhals. In de loop der tijd herstelden deze gemiddelde BMD-tekorten zich tot de basislijnwaarden nadat de DMPA-IM was gestaakt. Herstel tot de basislijnwaarden deed zich voor na 1,2 jaar bij de lumbale wervelkolom, na 4,6 jaar bij de totale heup en na 4,6 jaar bij de femurhals. Het is nochtans belangrijk te vermelden dat een groot aantal patiëntes uit de studie stapten, deze resultaten zijn bijgevolg gebaseerd op een klein aantal patiëntes en sommige patiëntes hadden nog steeds BMD-tekorten van de totale heup na 240 weken. Een langere behandelingsduur en roken werden in verband gebracht met een langzamer herstel. Zie tabel 4 hieronder.

Tabel 4. Gemiddelde procentuele wijzigingen (95% Betrouwbaardheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij adolescenten na stopzetting van DMPA

Aantal weken na stopzetting DMPA	N	Mediaan aantal injecties	Gemiddelde % wijziging (SE) tussen basislijn en einde behandeling	95% BI	Gemiddelde % wijziging (SE) tussen basislijn en post-DMPA-bezoek	95% BI
BMD totale heup						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	NVT	
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]
BMD femurhals						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	NVT	
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]
BMD lumbale wervelkolom						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	NVT	
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 (standaardfout)
BI = Betrouwbaarheidsinterval

Relatie tussen fractuurincidentie en gebruik van DMPA-IM (150 mg) bij vrouwen die zwanger kunnen worden

In een grote retrospectieve cohortstudie met gegevens van de General Practice Research Database (GPRD) werden N=41.876 vrouwen opgenomen die DMPA als anticonceptie gebruikten. De studie beschikte over gegevens van deze vrouwen gedurende de 6-24 maanden vóór het eerste gebruik van DMPA en tot gemiddeld 5,5 jaar na de eerste DMPA-injectie. Het risico op fracturen bleek over de gehele lijn zowel 'voor' als 'na' het DMPA-gebruik hoger in het DMPA-cohort dan bij de niet-gebruikers. Het risico op fracturen werd vergeleken tussen de periode 'na' de eerste DMPA-injectie versus de periode 'voor' de eerste injectie: Incident Risk Ratio = 1,01 (95% BI: 0,92; 1,11), wat erop duidt dat DMPA het risico op botfracturen niet verhoogt.

De maximale follow-up in deze studie was 15 jaar. Om die reden kunnen mogelijke effecten van DMPA die zich mogelijk na de follow-upperiode van 15 jaar voordoen, niet worden vastgesteld. Belangrijk is dat in deze studie niet vastgesteld kon worden of DMPA een effect op het aantal fracturen op latere leeftijd, bijvoorbeeld na de menopauze, heeft.

Meningeoom
Op basis van de resultaten van een Franse epidemiologische case-control studie is een verband tussen medroxyprogesteronacetaat en meningeoom waargenomen. Deze studie was gebaseerd op gegevens van het Franse nationale systeem voor gezondheidsgegevens (SNDS – Système National des Données de Santé) en omvatte een populatie van 18.061 vrouwen die een intracraniale operatie voor meningeoom ondergingen en 90.305 vrouwen zonder meningeoom. De blootstelling aan injecteerbaar medroxyprogesteronacetaat 150 mg/3 ml werd vergeleken tussen vrouwen die intracraniale chirurgie voor meningeoom hadden ondergaan en vrouwen zonder meningeoom. Uit analyses bleek een verhoogd risico op meningeoom bij gebruik van medroxyprogesteronacetaat 150 mg/3 ml (9/18.061 (0,05 %) versus 11/90.305 (0,01 %), OR 5,55 (95 % BI 2,27-13,56)). Dit verhoogde risico lijkt voornamelijk te worden veroorzaakt door langdurig gebruik (≥3 jaar) van medroxyprogesteronacetaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tabel 5 toont de farmacokinetische parameters van medroxyprogesteronacetaat na een éénmalige SC injectie van SAYANA

Tabel 5. Farmacokinetische parameters van medroxyprogesteronacetaat na een éénmalige SC injectie van SAYANA bij gezonde vrouwen (n = 42)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (dag)	$C_{91\ (min)}$ (ng/ml)	AUC_{0-91} (ng·dag/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·dag/ml)	t½ (dag)
Gemiddelde	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} = maximale serumconcentratie; T_{max} = tijd nodig om de C_{max} te bereiken; AUC_{0-91} = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve gedurende 91 dagen; t½ = terminale halfwaardetijd; 1 nanogram = 10^3 picogram.

Algemene karakteristieken

Absorptie
De absorptie van medroxyprogesteronacetaat vanaf de plaats van de SC injectie resulteert betrekkelijk snel in het bereiken van therapeutische concentraties. De gemiddelde T_{max} wordt ongeveer een week na de injectie bereikt. De maximale medroxyprogesteronacetaat concentraties (C_{max}) schommelen over het algemeen van 0,5 tot 3,0 ng/ml met een gemiddelde C_{max} van 1,5 ng/ml na een éénmalige SC injectie.

Effect van de injectieplaats
SAYANA werd toegediend vooraan in de dij of in de buik voor het evalueren van de effecten op het medroxyprogesteronacetaat concentratie-tijdprofiel. De dalconcentraties van medroxyprogesteronacetaat (C_{min}; dag 91) waren gelijkaardig voor de twee injectieplaatsen; dit suggereert dat de injectieplaats geen negatieve invloed heeft op de doeltreffendheid van het contraceptivum.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van medroxyprogesteronacetaat bedraagt gemiddeld 86%. Medroxyprogesteronacetaat bindt voornamelijk aan het serumalbumine; er is geen binding van medroxyprogesteronacetaat aan SHBG (sekshormoonbindend globuline).

Biotransformatie
Medroxyprogesteronacetaat wordt uitgebreid in de lever door de P450 enzymen gemetaboliseerd. Zijn metabolisme betreft voornamelijk een reductie van ring A en/of de zijketen, het verlies van de acetylgroep, de hydroxylatie in de posities 2, 6 en 21 of een combinatie van deze posities, en resulteert in meer dan 10 metabolieten.

Eliminatie
De residuele medroxyprogesteronacetaat concentraties aan het einde van het toedieningsinterval (3 maanden) van SAYANA zijn over het algemeen lager dan 0,5 ng/ml en komen overeen met zijn apparente terminale halfwaardetijd van ~40 dagen na de SC toediening. De meeste medroxyprogesteronacetaat metabolieten worden in de vorm van glucuronzuurconjugaten uitgescheiden met de urine en slechts kleine hoeveelheden worden uitgescheiden in de vorm van sulfaten.

Lineariteit/non-lineariteit
Op basis van de gegevens van de toediening van enkele dosissen waren er geen aanwijzingen voor niet-lineariteit in het dosisbereik van 50 tot 150 mg na de SC toediening. Het verband tussen de AUC of de C_{min} en de SC dosis van medroxyprogesteronacetaat bleek lineair te zijn. De gemiddelde C_{max} veranderde niet gevoelig met het toenemen van de dosis.

Bijzondere populaties

Ras
Er waren geen apparente verschillen in de farmacokinetiek en/of de farmacodynamiek van medroxyprogesteronacetaat na de SC toediening van SAYANA bij de vrouwen van alle bestudeerde etnische afkomsten. De farmacokinetiek/farmacodynamiek van medroxyprogesteronacetaat werden in een afzonderlijke studie geëvalueerd bij Aziatische vrouwen.

Effect van het lichaamsgewicht
Er is geen doseringsaanpassing van SAYANA noodzakelijk op basis van het lichaamsgewicht. Het effect van het lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van medroxyprogesteronacetaat werd geëvalueerd bij een subgroep van vrouwen (n = 42, de body mass index [BMI] schommelde van 18,2 tot 46,0 kg/m^2). De AUC_{0-91} waarden voor medroxyprogesteronacetaat bedroegen 68,5, 74,8 en 61,8 ng-dag/ml bij vrouwen met BMI categorieën van respectievelijk ≤ 25 kg/m^2, >25 tot ≤30 kg/m^2, en >30 kg/m^2. De gemiddelde C_{max} van medroxyprogesteronacetaat bedroeg respectievelijk 1,65 ng/ml bij vrouwen met een BMI ≤ 25 kg/m^2, 1,76 ng/ml bij vrouwen met een BMI >25 tot ≤30 kg/m^2 en 1,40 ng/ml bij vrouwen met een BMI >30 kg/m^2. De medroxyprogesteronacetaat dalconcentraties (C_{min}) en halfwaardetijden waren vergelijkbaar voor de 3 BMI groepen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Vanuit een farmacodynamisch perspectief hangt de duur van de onderdrukking van de ovulatie af van het behoud van therapeutische medroxyprogesteronacetaat concentraties gedurende het toedieningsinterval van 13 weken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. Medroxyprogesteronacetaat heeft nadelige effecten op de voortplanting bij dieren en is gecontra-indiceerd gedurende de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 3350
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Monobasisch natriumfosfaatmonohydraat
Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Methionine
Povidone
Zoutzuur en/of natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor inspuitbare bereidingen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onbekend.

6.3 Houdbaarheid

Niet geopend: 5 jaar.
Eens geopend: onmiddellijk gebruiken. Werp alle ongebruikte porties weg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SAYANA suspensie voor injectie wordt verstrekt in een voorgevulde wegwerpspuit (glas type 1 Ph. Eur.) die 0,65 ml bevat, met zuigerstop en afsluitdopje (broombutylrubber).

De verpakkingsgrootten zijn enerzijds een voorgevulde spuit met een 26G, 3/8" naald en, anderzijds, zes voorgevulde spuiten met zes 26G, 3/8" naalden.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Gebruiks- en behandelinstructies

Bereiding
Niet in de koelkast bewaren. Zorg ervoor dat het geneesmiddel zich op **kamertemperatuur** bevindt om de gepaste viscositeit van de suspensie te verzekeren). De volgende elementen (diagram 6 en 7) moeten beschikbaar zijn.



Voor-gevulde
injectie-spuit

plastieken
bescherming
van de naald

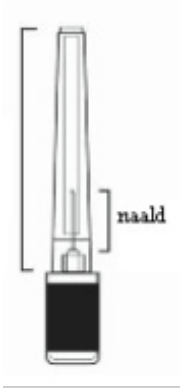


Diagram 6 **Diagram 7**

SAYANA moet, evenals de andere geneesmiddelen voor parenterale toediening, onderworpen worden aan een visueel onderzoek vóór de toediening teneinde eventuele partikels en elke verkleuring van het product vast te stellen.

Bereiding van de injectiespuit
Draai de beschermdop zachtjes los van de naald om het zegel te verbreken (diagram 8). Leg de naald opzij.

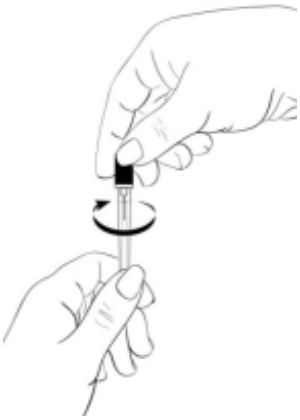
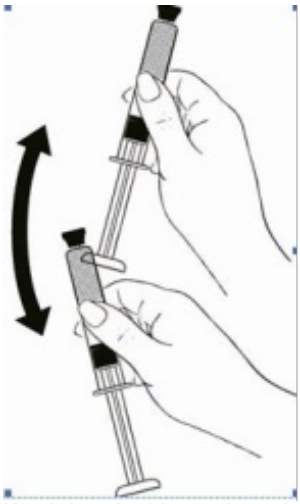


Diagram 8

De injectiespuit stevig vasthouden met het lichaam naar boven gericht, gedurende minstens 1 minuut de injectiespuit krachtig schudden om het geneesmiddel volledig te mengen (diagram 9).



Krachtig schudden gedurende 1 minuut

Verwijder dan de beschermdop van de top van het lichaam van de injectiespuit.

Diagram 9

Het lichaam van de injectiespuit stevig vasthouden, de naald stevig op het lichaam van de injectiespuit vastmaken door de plastieken bescherming van de naald met een licht draaiende beweging volledig naar beneden te duwen (diagram 10).

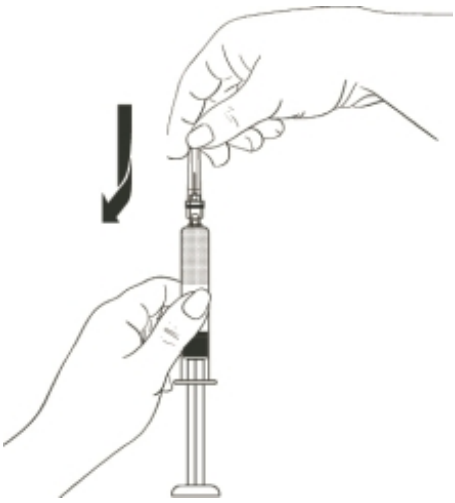


Diagram 10

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE303913

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/10/2007
Datum van laatste verlenging: 07/01/2011

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025
BEL 24J17