

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Methylparahydroxybenzoesaat – 1,04 mg per 0,65 ml
 Propylparahydroxybenzoesaat – 0,0975 mg per 0,65 ml
 Natrium – 2,47 mg per 0,65 ml
 Polysorbate 80 – 1,95 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 PRESS is geïndiceerd voor langdurige contraceptie bij vrouwen. Elke subcutane injectie verhindert de ovulatie en biedt een contraceptie gedurende minstens 13 weken ($\pm$ 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 PRESS gebruiken (zie rubriek 4.4), dient een risico/voordee-evaluatie, 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 PRESS slechts geïndiceerd nadat andere contraceptiemethoden ongeschikt of onaanvaardbaar bevonden werden wegens onbekende langetermijneffecten van SAYANA PRESS op het botverlies gedurende de kritieke periode van botaangroei (zie rubriek 4.4).

SAYANA PRESS 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

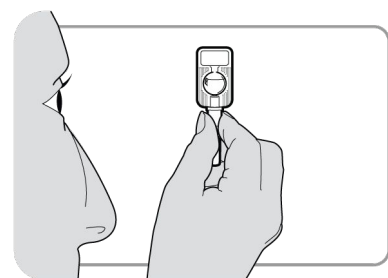
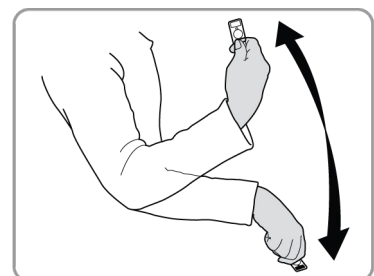
SAYANA PRESS kan worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of wanneer de zorgverlener dit passend acht, door de patiënt zelf worden geïnjecteerd, met de nodige medische follow-up in overeenstemming met de lokale klinische richtlijnen.

De toediening van SAYANA PRESS moet worden ingesteld onder supervisie van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Na passende training over de injectietechniek en het toedieningsschema kunnen patiënten SAYANA PRESS mogelijk zichzelf injecteren als hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg oordeelt dat dit passend is en met de nodige medische follow-up.

De verpakking voor éénmalig gebruik van SAYANA PRESS moet op kamertemperatuur zijn. Het moet onmiddellijk voor het gebruik krachtig geschud worden om ervoor te zorgen dat de toegediende dosis een uniforme suspensie is. De inhoud is volledig ingesloten in het reservoir van de injector. De injector moet voor het gebruik geactiveerd worden. De activeringsprocedure doorboort de interne verzegeling zodat het geneesmiddel door de naald kan vloeien wanneer het reservoir wordt ingedrukt. De vloeistof vult het reservoir niet volledig. Er is een kleine luchtbel boven de vloeistof. De dosis wordt toegediend in de vorm van een subcutane injectie (SC) in het voorste deel van de dij of in de buik. Wanneer de injectie wordt toegediend, moet de injector met de naald naar beneden gericht gebruikt worden. Dit garandeert dat de volledige dosis vloeistof door de naald wordt toegediend. Het geneesmiddel moet langzaam gedurende 5-7 seconden worden geïnjecteerd.

Het geneesmiddel mengen

- Zorg ervoor dat de container met SAYANA PRESS voor eenmalig gebruik op **kamertemperatuur** is.
- Houd de injector goed vast bij de naaldhouder.
- Schud de injector krachtig gedurende minstens 30 seconden om het geneesmiddel te mengen.
- Het geneesmiddel moet er wit en uniform uitzien. Als dit niet het geval is, gooi de injector dan weg en gebruik een nieuwe.
- Als u merkt dat er vloeistof lekt of als er een ander probleem optreedt, gooi de injector dan weg en gebruik een nieuwe.
- U moet de stap van het mengen herhalen als er tijd is verlopen voorafgaand aan het injecteren.



De injector activeren • Houd de injector stevig vast bij de naaldhouder en zorg ervoor dat de naaldbeschermer naar boven is gericht. Let erop dat u niet op het reservoir duwt. • Houd met de andere hand de naaldbeschermer vast. • Duw de naaldbeschermer stevig in de richting van de naaldhouder tot u niet meer verder kan. De injector is nu geactiveerd. • Trek de naaldbeschermer eraf en gooi deze weg.	
---	--

Raadpleeg de **Gebruiksaanwijzing** bij de bijsluiter voor **volledige details** over het voorbereiden en toedienen van een injectie.

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 PRESS is afhankelijk van het respecteren van het aanbevolen behandelingsschema.

Vrouwen moeten periodiek opnieuw beoordeeld worden zoals klinisch van toepassing en minstens elk jaar om te bepalen of SAYANA PRESS nog steeds de beste optie is voor hen.

Postpartum: Als de patiënte geen borstvoeding geeft, moet de injectie binnen 5 dagen na de bevalling worden gegeven (zodat er meer zekerheid is dat de patiënte niet zwanger is). Als de injectie op een ander tijdstip moet worden toegediend, moet een zwangerschap worden uitgesloten.

Als de patiënte borstvoeding geeft, mag de injectie pas zes weken na de bevalling worden toegediend, wanneer het enzymstelsel van de zuigeling beter ontwikkeld is (zie rubriek 4.6).

Het is bewezen dat vrouwen aan wie tijdens het direct volgende puerperium SAYANA PRESS 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, moeten op de hoogte gebracht worden van het feit 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 patiënten.

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

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

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

Pediatrische patiënten

SAYANA PRESS is niet geïndiceerd vóór de eerste menstruatie (zie rubriek 4.1). Gegevens over de IM toediening van medroxyprogesteronacetaat bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) zijn beschikbaar (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Behalve de problemen rond het verlies van BMD, verwacht men een zelfde veiligheid en doeltreffendheid van SAYANA PRESS bij adolescenten na de eerste menstruatie als bij volwassen vrouwen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

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 jongere vrouwen de botmassapieak 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 adolescente vrouwen 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 PRESS 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 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 PRESS 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 en adolescente vrouwen. 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 depot medroxyprogesteronacetaat door subcutane injectie 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 depot medroxyprogesteronacetaat door subcutane injectie 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, menorrhagie en metrorragie. Indien de abnormale bloedingen geassocieerd met depot medroxyprogesteronacetaat door subcutane injectie aanhouden of ernstig zijn, dienen de nodige onderzoeken te worden uitgevoerd en een geschikte behandeling te worden ingesteld.

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

Figuur 2. Percentage met depot medroxyprogesteronacetaat door subcutane injectie behandelde vrouwen met bloedingen en/of spotting in contraceptiestudies per maanden van 30 dagen (ITT-populatie, N=2053)

Kankerrisico's:

Bewaking van de gebruiksters van intramusculaire injecties van 150 mg depot medroxyprogesteronacetaat in case-controlstudies op lange termijn vond geen algemeen verhoogd risico op ovarium-, lever- of baarmoederhalskanker en liet een langdurig beschermend effect zien van een vermindering van het risico op endometriumkanker bij de gebruiksters.

Borstkanker is zeldzaam bij vrouwen jonger dan 40 jaar, ongeacht of zij al dan niet hormonale contraceptiva gebruiken.

Resultaten van enkele epidemiologische onderzoeken doen vermoeden dat er, met betrekking tot het risico dat men de ziekte heeft, een klein verschil bestaat tussen huidige en recente gebruiksters enerzijds en diegenen die het nooit hebben gebruikt anderzijds. Een buitensporig risico in huidige en recente gebruiksters van depot medroxyprogesteronacetaat is klein ten opzichte van het algemene

risico op borstkanker, vooral bij jonge vrouwen (zie hieronder), en is niet duidelijk 10 jaar na het laatste gebruik. De duur van het gebruik lijkt niet belangrijk te zijn.

Mogelijk aantal bijkomende gevallen van borstkanker die zijn gediagnosticeerd tot 10 jaar na het stopzetten van injecteerbare progestagenen*

Leeftijd bij laatste gebruik van depot medroxyprogesteronacetaat	Aantal gevallen per 10.000 vrouwen die het nooit hebben gebruikt	Mogelijk 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

*op basis van een gebruik gedurende 5 jaar

Meningeoom

Er zijn gevallen van meningeoom (enkelvoudige en meervoudige) gemeld bij patiënten die gedurende langere tijd (enkele jaren) werden behandeld met medroxyprogesteronacetaat. Patiënten die met SAYANA PRESS 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 PRESS 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 patiënten die dit type van voorval vertonen, bijv. longembolie, cerebrovasculaire ziekte, retinale trombose of diepe veneuze trombose, tijdens behandeling met SAYANA PRESS, 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 PRESS 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 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, mag de medicatie niet meer 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 behield hun initieel gewicht op 2,2 kg na. Twaalf procent van de vrouwen verloor meer dan 2,2 kg, en 38% van de vrouwen kwam 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 patiënten met een reeds bestaande medische aandoening die door vochtretentie negatief zou kunnen worden beïnvloed.

Terugkeer van de ovulatie

Na een éénmalige dosis van depot medroxyprogesteronacetaat door subcutane injectie bedroeg de cumulatieve frequentie van terugkeer van de ovulatie, gemeten met behulp van het plasmaprogesteron, 97,4% (38/39 patiënten) 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 PRESS 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 patiënten die met progestagenen behandeld worden kunnen een vermindering van de glucosetolerantie vertonen. Diabetische patiënten dienen tijdens dergelijke behandeling van dichtbij te worden gevolgd.

Leverfunctie

Indien zich geelzucht ontwikkelt bij vrouwen behandeld met SAYANA PRESS, mag het geneesmiddel niet meer toegediend 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 PRESS optreedt en/of de verhoging van de hypertensie niet adequaat door antihypertensiva kan worden gecontroleerd, moet de behandeling met SAYANA PRESS worden gestopt. Bijkomende risicofactoren voor arteriële trombotische aandoeningen omvatten: hypertensie, roken, leeftijd, lipidenstoornissen, migraine, obesitas, positieve familiegeschiedenis, hartklepstoornissen, atriale fibrillatie.

SAYANA PRESS moet met voorzorg worden gebruikt bij patiënten 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 erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies geassocieerd met otosclerose.

In aanwezigheid van een van de vermelde aandoeningen of risicofactoren dient men de voordelen van het gebruik van SAYANA PRESS af te wegen tegen de mogelijke risico's voor elke vrouw afzonderlijk en dient men er met de vrouw over te spreken vooraleer ze beslist om dit geneesmiddel te gebruiken. In geval van verergering, exacerbatie of eerste optreden van een van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw contact op te nemen met haar arts, die dan moet beslissen of het gebruik van SAYANA PRESS 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 methylparahydroxybenzoeaat en propylparahydroxybenzoeaat 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, en is dus bijna 'natriumvrij'.

SAYANA PRESS bevat polysorbaat 80 (zie rubriek 2). Polysorbaat 80 kan allergische reacties veroorzaken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met SAYANA PRESS.

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 patiënten 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 PRESS is geïndiceerd om zwangerschap te voorkomen.

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

Zwangerschap

SAYANA PRESS 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 PRESS 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 fysieke, 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. Door de beperkte gegevens over de effecten van medroxyprogesteronacetaat bij zuigelingen die minder dan zes weken oud zijn en die borstvoeding krijgen, mag SAYANA PRESS pas zes weken na de bevalling worden gegeven, wanneer het enzymstelsel van de zuigeling beter ontwikkeld is.

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

SAYANA PRESS 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 ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)

Niet bekende frequentie (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:

<u>Systeem/orgaanklass</u>	<u>Ze</u>er vaak	<u>Va</u>ak	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>	<u>Niet bekend</u>
<u>e</u>					
<i>Neoplasma</i>tata, <i>benigne, maligne</i> <i>en niet- gespecificeerd</i>				Borstkan ker (zie rubriek 4.4)	Meningeoom (zie rubriek 4.4)

<i>(met inbegrip van cysten en poliepen)</i>					
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheid voor het geneesmiddel (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reacties, anafylactoïde reacties, angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Vochtretentie (zie rubriek 4.4), grotere eetlust, afgenomen eetlust		
<i>Psychische stoornissen</i>		Depressie, slapeloosheid, angst, affectieve stoornis, prikkelbaarheid, verminderd libido	Zenuwachtigheid, emotionele stoornis, anorgasmie		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Duizeligheid, hoofdpijn	Migraine, slaperigheid		Epilepsieaanval
<i>Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen</i>			Vertigo		
<i>Hartaandoeningen</i>			Tachycardie		
<i>Bloedvataandoeningen</i>			Hypertensie (zie rubriek 4.4), spataders, warmteopwellingen		Longembolie, embolie en trombose (zie rubriek 4.4), tromboflebitis
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>		Buikpijn, misselijkheid	Opgezette buik		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					Icterus, abnormale leverfunctie (zie rubriek 4.4)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Acne	Alopecia, hirsutisme, dermatitis, ecchymose, chloasma, rash, pruritus, urticaria,	Verworven lipodystrofie	Huidstriae
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		Rugpijn, pijn in extremiteiten	Artralgie, spierspasmen		Osteoporose, osteoporotische fracturen

<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		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		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Vermoeidheid, reacties op injectieplaats, persisterende atrofie/indeuking/kuiltje op injectieplaats, knobbeltje/bultje op injectieplaats, pijn/gevoeligheid op injectieplaats	Pyrexie	Asthenie, verkleuring op de injectieplaats	
<i>Onderzoeken</i>		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 groep met DMPA-SC 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 behandeling	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 ruggengraat 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	33	105	21	65	34	106
Gemiddelde	-5,4%	0,4%	-5,2%	0,2%	-6,1%	-0,3%
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95% BI	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73

7 jaar**						
n	12	60	7	39	13	63
Gemiddelde	-3,1%	0,5%	-1,3%	0,9%	-5,4%	-0,0%
(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95% BI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-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

BMD-wijzigingen bij adolescente vrouwen (12-18 jaar)

De resultaten van een open-label niet gerandomiseerde klinische studie betreffende DMPA-IM (150 mg IM om de 12 weken tot 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 patiënten 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 patiënten met initiële botparameters die van de gebruikers 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 patiënten uit de studie stapten, deze resultaten zijn bijgevolg gebaseerd op een klein aantal patiënten en sommige patiënten 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% Betrouwbaarheidsintervallen) 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)	[-3,97; -1,72]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-3,14; -0,26]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-2,96; 0,46]
						[-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 depot medroxyprogesteronacetaat.

Tabel 5. Farmacokinetische parameters van medroxyprogesteronacetaat na een éénmalige SC injectie van depot medroxyprogesteronacetaat 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)	$t_{1/2}$ (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; $t_{1/2}$ = terminale halfwaardetijd; 1 nanogram = 10^3 picogram.

Algemene karakteristiekenAbsorptie

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 medroxyprogesteronacetaatconcentraties ($C_{\max}$) 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

Depot medroxyprogesteronacetaat werd toegediend door subcutane injectie vooraan in de dij of in de buik voor het evalueren van de effecten op het concentratie-tijdprofiel van medroxyprogesteronacetaat. 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 medroxyprogesteronacetaatconcentraties aan het einde van het toedieningsinterval (3 maanden) van depot medroxyprogesteronacetaat door subcutane injectie 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 metabolieten van medroxyprogesteronacetaat 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 depot medroxyprogesteronacetaat 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 PRESS 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/m²). De AUC₀₋₉₁-waarden voor medroxyprogesteronacetaat bedroegen 68,5, 74,8 en 61,8 ng ·dag/ml bij vrouwen met BMI-categorieën van respectievelijk ≤ 25 kg/m², >25 tot ≤ 30 kg/m², en >30 kg/m². De gemiddelde $C_{\max}$ van medroxyprogesteronacetaat bedroeg respectievelijk 1,65 ng/ml bij vrouwen met een BMI ≤ 25 kg/m², 1,76 ng/ml bij vrouwen met een BMI >25 tot ≤ 30 kg/m² en 1,40 ng/ml bij vrouwen met een BMI >30 kg/m². De dalconcentraties ($C_{\min}$) en halfwaardetijden van medroxyprogesteronacetaat 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 medroxyprogesteronacetaatconcentraties 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 en 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 injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar
Na opening: Onmiddellijk gebruiken; alle ongebruikte materialen moeten worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SAYANA PRESS suspensie voor injectie wordt verstrekt in een verpakking voor éénmalig gebruik onder de vorm van een voorgevulde injector met een inhoud van 0,65 ml. De injector is samengesteld uit een reservoir in laminaat van lineaire lage-dichtheid-polyethyleen met een gesiliconiseerde 23 gauge naald met dunne wand in roestvrij staal AISI Type 304 die door middel van een naaldhouder en naaldafsluiter in lage-dichtheid-polyethyleen vastgehecht is.

De verpakkingsgrootten zijn:

- één verpakking voor éénmalig gebruik
- 200 verpakkingen voor éénmalig gebruik

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 éénmalig gebruik.

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

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

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

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

BE400075

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/09/2011

Datum van laatste verlenging: 21/05/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026

BEL 26B19