

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 bevat 104 mg medroxyprogesteronacetaat (MPA) 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 Press is geïndiceerd voor lange termijn anticonceptie bij vrouwen. Elke subcutane injectie voorkomt ovulatie en zorgt gedurende minimaal 13 weken (+/- 1 week) voor anticonceptie. Men dient er echter wel rekening mee te houden dat het terugkeren van de vruchtbaarheid (ovulatie) tot maximaal één jaar kan duren (zie rubriek 4.4).

Omdat verlies van botmineraaldichtheid (BMD) kan optreden bij vrouwen van alle leeftijden die Sayana Press langdurig gebruiken (zie rubriek 4.4), dient een inschatting van de risico's/voordelen overwogen te worden, waarbij ook rekening wordt gehouden met de afname van BMD die optreedt tijdens zwangerschap en/of borstvoeding.

Gebruik bij adolescenten (12-18 jaar)

Het gebruik van Sayana Press bij adolescenten is alleen geïndiceerd wanneer andere anticonceptie-methoden ongeschikt of onacceptabel worden geacht, vanwege de onbekende langetermijn effecten van botverlies dat geassocieerd wordt met het gebruik van Sayana Press tijdens de kritieke periode voor botgroei (zie rubriek 4.4).

Sayana Press is niet onderzocht bij vrouwen jonger dan 18 jaar, maar er zijn gegevens beschikbaar voor intramusculair depot medroxyprogesteronacetaat (DMPA-IM) 150 mg in deze populatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

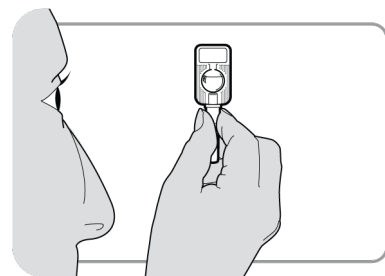
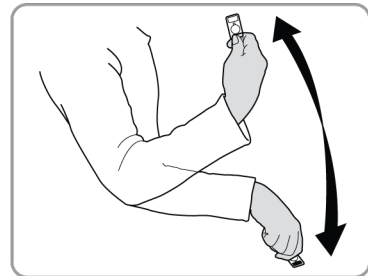
SAYANA PRESS kan worden toegediend door een medisch zorgverlener of, indien goedgekeurd door de medisch zorgverlener, kan het door de patiënt zelf worden geïnjecteerd met medische follow-up als noodzakelijk beschouwd volgens de geldende klinische richtlijn.

De toediening van SAYANA PRESS dient geïnitieerd te worden onder toezicht van een medisch zorgverlener. Na voldoende training in de injectietechniek en toedieningsschema, mogen patiënten SAYANA PRESS via zelfinjectie toedienen indien de medisch zorgverlener dit heeft goedgekeurd en indien nodig, met medische follow-up.

De verpakking voor éénmalig gebruik met Sayana Press dient op kamertemperatuur te zijn. De verpakking dient vlak voor gebruik krachtig te worden geschud om er zeker van te zijn dat de dosis die wordt toegediend een uniforme suspensie is. De inhoud is volledig afgesloten in het reservoir van de verpakking. De injector dient geactiveerd te worden voor gebruik. Het activatieproces doorbreekt een interne afdichting zodat het geneesmiddel door de naald komt als het reservoir uitgeknepen wordt. De vloeistof vult het reservoir niet volledig, er is een kleine luchtbel boven de vloeistof. De dosis wordt toegediend via een subcutane injectie (SC) in de voorkant van het dijbeen of buik. Wanneer de injectie wordt gegeven dient de injector met de naald naar beneden gebruikt te worden. Dit zorgt ervoor dat alle vloeistof door de naald toegediend wordt. **De medicatie dient langzaam te worden geïnjecteerd gedurende 5-7 seconden.**

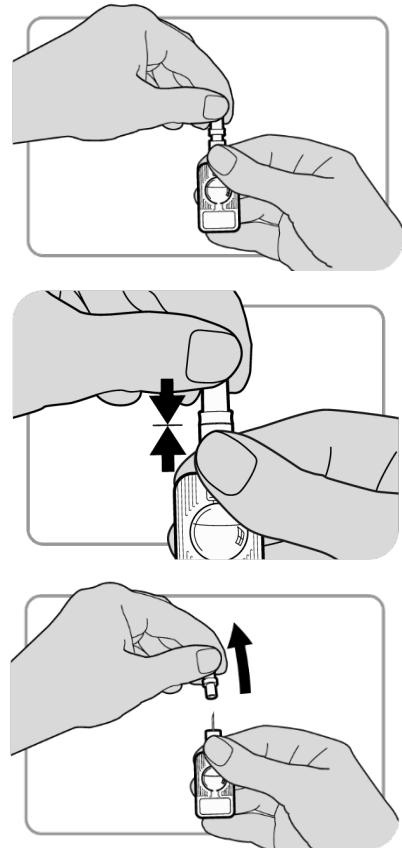
Mengen van het geneesmiddel

- Zorg ervoor dat de SAYANA PRESS verpakking voor éénmalig gebruik **kamertemperatuur** is.
- Houd de injector stevig vast bij de poort.
- Schud de injector krachtig gedurende ten minste 30 seconden om het geneesmiddel goed te mengen.
- Het geneesmiddel dient uniform wit eruit te zien. Indien dit niet zo is, gooi de injector dan weg en gebruik een nieuwe injector.
- Als u vloeistof ziet lekken of bij elk ander probleem, gooi de injector dan weg en gebruik een nieuwe injector.
- Indien er tijd tussen zit, voordat wordt geïnjecteerd moet u de meng stap herhalen.



Activeren van de injector

- Houd de injector stevig vast bij de poort en zorg ervoor dat het naaldbeschermingskapje naar boven wijst. Wees voorzichtig niet in het reservoir te knijpen.
- Houd het naaldbeschermingskapje met de andere hand vast.
- Druk het naaldbeschermingskapje stevig richting de poort totdat het niet verder gaat. De injector is nu geactiveerd.
- Verwijder het naaldbeschermingskapje en gooi dit weg.



Raadpleeg de **Informatie voor gebruiker** in de bijsluiter voor de **volledige informatie** over het voorbereiden en toedienen van een injectie.

Volwassenen

Eerste injectie: om ervoor te zorgen dat de anticonceptie bij de eerste gebruikscyclus werkt, dient een injectie van 104 mg SC te worden gegeven tijdens de eerste vijf dagen van een normale menstruele cyclus. Als de injectie wordt uitgevoerd volgens deze instructies zijn er geen aanvullende anticonceptiemaatregelen nodig.

Volgende doses: de tweede en volgende injecties dienen te worden toegediend met intervallen van 13 weken. Zolang de injectie niet later dan 7 dagen hierna wordt toegediend, is aanvullende anticonceptie (bijv. een barrièrecontraceptivum) niet nodig. Als het interval met de voorgaande injectie om welke reden dan ook groter is dan 14 weken (13 weken plus 7 dagen), dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat de volgende injectie wordt toegediend. De werkzaamheid van Sayana Press is afhankelijk van de trouw aan het aanbevolen doseringsschema van de toediening.

Vrouwen dienen periodiek, ten minste éénmaal per jaar, opnieuw te worden geëvalueerd of SAYANA PRESS nog steeds de beste optie is voor hen.

Na een bevalling: indien de patiënt geen borstvoeding geeft dient de injectie te worden gegeven binnen 5 dagen na de bevalling (om de zekerheid dat de patiënt niet zwanger is te vergroten). Indien de injectie op een ander tijdstip wordt gegeven dient zwangerschap uitgesloten te worden.

Indien de patiënt borstvoeding geeft dient de injectie niet eerder dan zes weken na de bevalling gegeven te worden, wanneer het enzymstelsel van het kind meer ontwikkeld is (zie rubriek 4.6).

Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die direct na een bevalling Sayana Press voorgeschreven krijgen, verlengde en hevige bloedingen kunnen hebben. Daarom moet dit geneesmiddel tijdens het puerperium met voorzichtigheid gebruikt worden. Vrouwen die overwegen dit product onmiddellijk na een bevalling of zwangerschapsonderbreking te gebruiken, moeten geïnformeerd worden dat het risico op hevige of verlengde bloedingen verhoogd kan zijn. Artsen worden eraan herinnerd dat bij postpartum patiënten die geen borstvoeding geven de ovulatie al vanaf week 4 kan optreden.

Overschakelen van andere anticonceptiemethoden: bij het overschakelen van andere anticonceptiemethoden moet Sayana Press op zodanige wijze worden toegediend dat doorlopende anticonceptiedekking verzekerd is, gebaseerd op het werkingsmechanisme van beide methoden (bijv. patiënten die overstappen van orale anticonceptie dienen hun eerste injectie met Sayana Press te krijgen binnen 7 dagen na inname van hun laatste werkzame anticonceptiepil).

Leverstoornissen: het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van Sayana Press is onbekend. Aangezien 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).

Nierstoornissen: het effect van nieraandoeningen op de farmacokinetiek van Sayana Press is onbekend. Aangezien Sayana Press bijna uitsluitend wordt geëlimineerd via levermetabolisme, wordt een aanpassing van de dosering bij vrouwen met nierinsufficiëntie niet nodig geacht.

Pediatrische patiënten

Sayana Press is niet geïndiceerd vóór de menarche (zie rubriek 4.1). Gegevens bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) zijn beschikbaar voor intramusculaire toediening van MPA (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Behalve bezorgdheid over de afname van de BMD, wordt verwacht dat de veiligheid en werkzaamheid van Sayana Press gelijk is voor adolescenten na de menarche en voor volwassen vrouwen.

4.3 Contra-indicaties

- Sayana Press is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Sayana Press is gecontra-indiceerd bij bekende of vermoede zwangerschap.
- Sayana Press is gecontra-indiceerd bij vrouwen met bekende of vermoede maligniteit van de borst of genitaliën.
- 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 leverfunctiestoornissen.
- Sayana Press is gecontra-indiceerd bij patiënten met metabole botziekten.
- Sayana Press is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve trombo-embolische ziekten en bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) cerebrovasculaire ziekten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

Verlies van botmineraaldichtheid:

Het gebruik van depot medroxyprogesteronacetaat subcutaan (DMPA-SC) vermindert de serumoestrogenspiegels en wordt in verband gebracht met significant verlies van BMD, als gevolg van het

bekende effect van oestrogeentekort op de botaanmaak. Botverlies wordt groter bij een langere gebruiksduur, maar BMD lijkt toe te nemen nadat het gebruik van DMPA-SC wordt gestaakt en de ovariale oestrogeenproductie toeneemt.

Het verlies van BMD is in het bijzonder van belang gedurende de adolescentie en jongvolwassenheid, een kritische periode voor botgroei. Het is niet bekend of het gebruik van DMPA-SC bij jongere vrouwen piekbotmassa vermindert en de kans op breuken op latere leeftijd, d.w.z. na de menopauze, vergroot.

Een onderzoek naar het effect op BMD van intramusculair DMPA (Depo-Provera) bij adolescente vrouwen toonde aan dat het gebruik werd geassocieerd met een statistisch significante afname van BMD ten opzichte van de uitgangswaarde. Na het staken van DMPA-IM bij adolescenten keerde de gemiddelde BMD terug naar de uitgangswaarden na 1,2 jaar voor de lumbale wervelkolom, 4,6 jaar voor de totale heup en 4,6 jaar voor de dijbeenhals (zie rubriek 5.1). Echter, bij sommige deelnemers keerde de BMD tijdens de follow-up niet volledig terug naar de uitgangswaarde en bij deze groep is de uitkomst op lange termijn niet bekend. Sayana Press mag gebruikt worden bij adolescenten, echter alleen nadat andere anticonceptiemethoden met de patiënte zijn besproken en ongeschikt of onacceptabel worden geacht.

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).

De risico's en voordelen van de behandeling dienen zorgvuldig te worden geherevalueerd bij vrouwen van alle leeftijden, die het gebruik langer dan twee jaar willen voortzetten. Vooral bij vrouwen met een kenmerkende levensstijl- en/of medische risicofactoren voor osteoporose dienen andere anticonceptiemethoden worden overwogen, voorafgaand aan het gebruik van Sayana Press.

Significante risicofactoren voor osteoporose zijn o.a.:

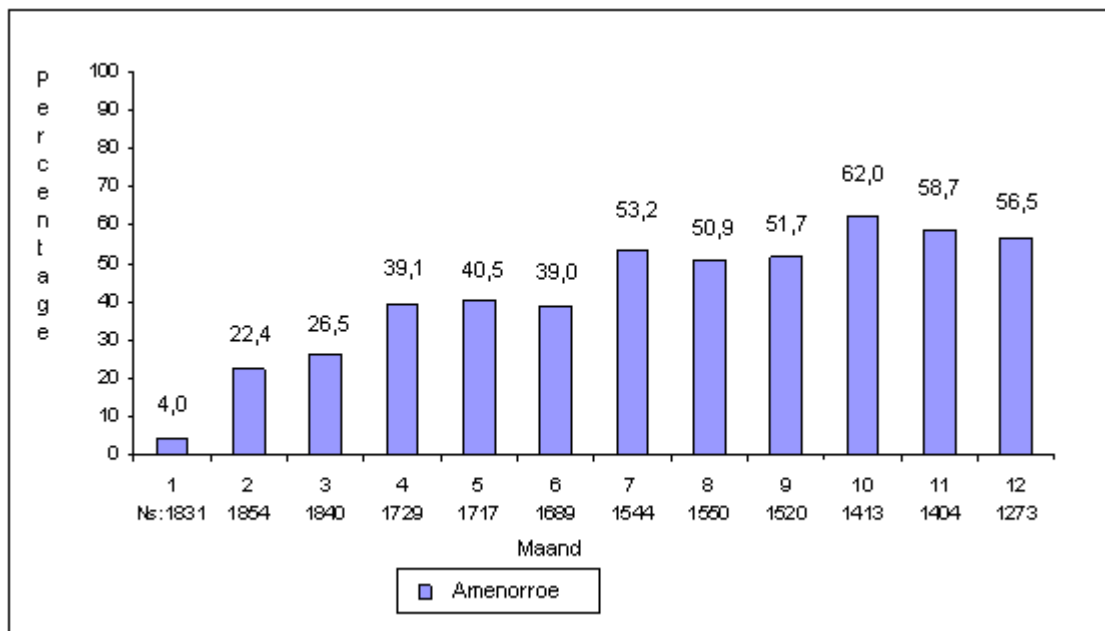
- Alcoholmisbruik en/of gebruik van tabak
- Chronisch gebruik van geneesmiddelen die de botmassa kunnen verminderen, bijv. anticonvulsiva of corticosteroiden
- Lage body mass index of eetstoornis, bijv. anorexia nervosa of boulimie
- Eerdere laagenergetische fractuur
- Familiale voorgeschiedenis van osteoporose

Voor verdere informatie over BMD veranderingen bij zowel volwassen en adolescente vrouwen, zie rubriek 5.1. Voldoende inname van calcium en vitamine D, hetzij uit het voedsel of uit voedingssupplementen, is belangrijk voor de botconditie bij vrouwen van alle leeftijden.

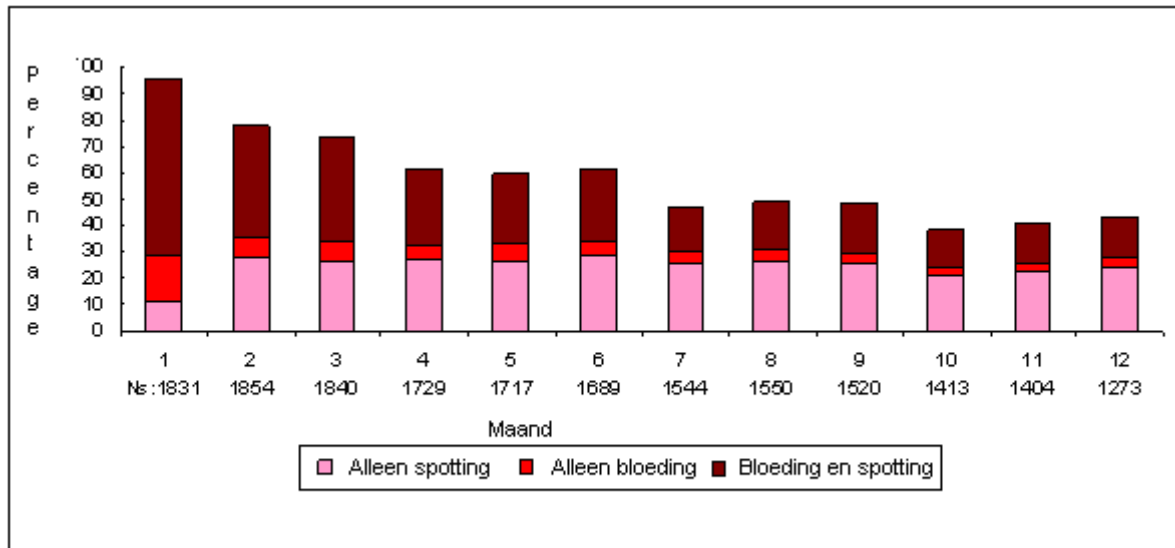
Menstruele onregelmatigheden:

De meeste vrouwen die DMPA subcutane injectie gebruiken, ondervonden verandering in hun menstruele bloedingspatroon. Patiënten dienen geschikte begeleiding te krijgen over de waarschijnlijkheid van menstruele verstoring en de mogelijke vertraging van terugkeer van de ovulatie. Bij vrouwen die DMPA subcutane injectielanger bleven gebruiken, ondervond een kleiner aantal onregelmatige bloedingen en ondervond een groter aantal amenorroe. Na het krijgen van de vierde dosis ondervond 39% van de vrouwen amenorroe tijdens maand 6. Tijdens maand 12 ondervond 56,5% van de vrouwen amenorroe. De veranderingen in menstruele patronen van de drie anticonceptieonderzoeken worden weergegeven in Figuur 1 en 2. Figuur 1 toont de toename van het percentage vrouwen dat amenorroe ondervond gedurende het 12 maanden durende onderzoek. Figuur 2 geeft het percentage vrouwen aan dat alleen spotting, alleen bloeding of zowel bloeding en spotting ondervond gedurende dezelfde periode. Naast amenorroe bestonden veranderingen in bloedingspatronen uit tussentijdse bloedingen, menorrhagie en metrorrhagie. Indien abnormale bloedingen die in verband worden gebracht met DMPA subcutane injectie, aanhouden of ernstig zijn, moeten passend onderzoek en behandeling worden gestart.

Figuur 1. Percentage met DMPA subcutane injectie behandelde vrouwen met amenorroe per maand van 30 dagen in anticonceptieonderzoeken (ITT-populatie, N=2053)



Figuur 2. Percentage met DMPA subcutane injectie behandelde vrouwen met bloedingen en/of spotting per maand van 30 dagen in anticonceptieonderzoeken (ITT-populatie, N=2053)



Kans op kanker:

Langetermijn patiënt-controleonderzoek van DMPA-IM 150 mg gebruiksters toonde geen algemene toename van de kans op ovarium-, lever- of baarmoederhalskanker en een aanhoudend, beschermend effect van het verminderen van de kans op endometriumkanker in de gebruiksterspopulatie.

Borstkanker komt zelden voor bij vrouwen onder de 40, of ze nu wel of niet hormonale anticonceptie gebruiken.

De resultaten van enkele epidemiologische studies suggereren een klein verschil in het risico op het krijgen van de ziekte bij huidige en recente gebruiksters in vergelijking met niet-gebruiksters. Elk bovenmatig risico bij huidige en recente DMPA gebruiksters is klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker, vooral bij jonge vrouwen (zie hieronder), en is niet meer duidelijk 10 jaar na het laatste gebruik. De duur van het gebruik lijkt niet van belang te zijn.

Mogelijk aantal additionele gevallen van borstkanker gediagnosticeerd tot 10 jaar na het stoppen met injecteerbare progestagenen*

Leeftijd tijdens laatste gebruik van DMPA	Aantal gevallen per 10,000 vrouwen die nooit gebruikt hebben	Mogelijke additionele gevallen per 10,000 DMPA gebruiksters
20	Minder dan 1	Veel minder dan 1
30	44	2-3
40	160	10

* gebaseerd op 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 patiënt 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

Hoewel er geen causaal verband is tussen MPA en de inductie van trombotische of trombo-embolische stoornissen, mogen patiënten waarbij tijdens de behandeling met Sayana Press een dergelijke stoornis optreedt, bijv. longembolie, cerebrovasculaire aandoening, retinale trombose of diepveneuze trombose, het geneesmiddel niet opnieuw krijgen toegediend. Vrouwen met een voorgeschiedenis van trombo-embolische stoornissen zijn niet onderzocht in klinische studies. Er is geen informatie beschikbaar die de veiligheid van het gebruik van Sayana Press in deze populatie kan ondersteunen.

Anafylaxie en anafylactische reactie

Als een anafylactische reactie optreedt, moet er een passende behandeling worden ingesteld. Ernstige anafylactische reacties vereisen spoedeisende medische behandeling.

Oogaandoeningen

Het geneesmiddel mag niet opnieuw worden toegediend gedurende het onderzoek als er plotseling gedeeltelijk of geheel verlies van gezichtsvermogen optreedt, of bij het plotseling opkomen van proptosis, diplopie of migraine. Als onderzoek papiloedeem of retinale vasculaire laesies aantoon, moet het geneesmiddel niet opnieuw worden toegediend.

Voorzorgsmaatregelen

Gewichtsveranderingen

Gewichtsveranderingen komen vaak voor, maar zijn onvoorspelbaar. In de fase III studies werd het lichaamsgewicht gedurende 12 maanden gevolgd. De helft (50%) van de vrouwen bleef binnen 2,2 kg van hun initieel lichaamsgewicht. 12% van de vrouwen verloor meer dan 2,2 kg en 38% van de vrouwen kwam meer dan 2,3 kg aan.

Vochtophoping

Er zijn aanwijzingen dat progestagenen enige mate van vochtophoping kunnen veroorzaken. Als gevolg hiervan is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van patiënten met een reeds bestaande medische aandoening die nadelig kan worden beïnvloed door vochtophoping.

Terugkeer van ovulatie

Na een enkele dosis DMPA subcutane injectie bedraagt een jaar na toediening het cumulatieve percentage van terugkeer naar ovulatie gemeten aan de hand van plasmaprogesteron 97,4% (38/39 patiënten). Na het therapeutisch venster van 14 weken was de vroegste terugkeer naar ovulatie één week en de gemiddelde tijd tot ovulatie 30 weken. Vrouwen dient te worden geadviseerd dat er een vertraging van terugkeer van ovulatie mogelijk is na gebruik van de methode, onafhankelijk van de toedieningsduur. Het is bekend dat amenorroe en/of onregelmatige menstruatie door het stoppen met hormonale anticonceptie toe te schrijven kunnen zijn aan een onderliggende aandoening die geassocieerd wordt met menstruele onregelmatigheden, in het bijzonder het polycysteus ovarium syndroom.

Psychiatrische aandoeningen

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

Vrouwen moeten worden geadviseerd dat Sayana Press niet beschermt tegen seksueel overdraagbare infecties (STI's, *sexually transmitted infections*), waaronder HIV-infectie (AIDS), maar DMPA 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.

Koolhydraat/metabolisme

Sommige patiënten die progestagenen krijgen, kunnen een afname van glucosetolerantie vertonen. Diabetici moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens een dergelijke behandeling.

Leverfunctie

Als een vrouw die Sayana Press krijgt geelzucht ontwikkelt, dan moet worden overwogen om de medicatie niet opnieuw toe te dienen (zie rubriek 4.3).

Hypertensie en lipidenstoornissen

Een beperkte hoeveelheid bewijs doet vermoeden dat vrouwen met hypertensie of lipidenstoornissen die injecties met uitsluitend progestageen hebben gebruikt, een licht verhoogde kans op cardiovasculaire voorvallen hebben. Als tijdens de behandeling met Sayana Press hypertensie optreedt en/of als verergerde hypertensie niet voldoende onder controle kan worden gebracht met antihypertensiva, dient de behandeling met Sayana Press te worden stopgezet. Aanvullende risicofactoren voor arteriële trombotische stoornissen omvatten: hypertensie, roken, leeftijd, lipidenstoornissen, migraine, obesitas, positieve familieanamnese, hartklepstoornissen en atriumfibrilleren.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Sayana Press bij patiënten met één of meer van deze risicofactoren.

Overige aandoeningen

De volgende condities zijn gemeld zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van geslachtshormonen, maar een verband met het gebruik van progestagenen is niet vastgesteld: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase, galsteenvorming, porfyrie, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chorea minor, herpes gestationis, otosclerose-gerelateerde gehoorverlies.

Indien één van de genoemde omstandigheden/risicofactoren aanwezig is, dienen de voordelen van het gebruik van Sayana Press afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's voor elke individuele vrouw en met de vrouw besproken te worden voordat ze besluit te starten met het gebruik. In het geval van verergering, exacerbatie of eerste optreden van één van de genoemde omstandigheden of risicofactoren dient de vrouw contact op te nemen met haar arts. De arts dient vervolgens te beslissen of het gebruik van Sayana Press beëindigd moet worden.

Laboratoriumonderzoek

De patholoog moet op de hoogte worden gesteld van de progestageenbehandeling wanneer relevante monsters worden ingediend. De arts moet worden meegedeeld dat bepaalde endocriene en leverfunctieonderzoeken en bloedbestanddelen kunnen worden beïnvloed door de progestageenbehandeling:

- a) Plasma/urinaire steroïden nemen af (bijv. progesteron, estradiol, pregnanediol, testosteron, cortisol)
- b) Plasma- en urinaire gonadotropinespiegels nemen af (bijv. LH, FSH).
- c) Concentraties van geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) nemen af.

Hulpstoffen

Daar dit product methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat bevat kan het allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen bronchospasme. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 104 mg/0,65 ml, d.w.z. het is in feite 'natriumvrij'

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Sayana Press.

Interacties met andere medische behandelingen (inclusief orale anticoagulantia) zijn zelden gemeld, maar causaliteit is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van interacties bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen.

MPA wordt in vitro primair gemetaboliseerd door hydroxylatie via CYP3A4. Specifieke geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies om de klinische effecten van CYP3A4 inductoren of remmers op MPA te beoordelen zijn niet uitgevoerd en daarom zijn de klinische effecten van CYP3A4 inductoren of remmers onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sayana Press is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Een aantal meldingen duidt op een verband tussen intra-uteriene blootstelling aan progestatieve geneesmiddelen in het eerste trimester van de zwangerschap en genitale afwijkingen bij de mannelijke en vrouwelijke foetus. Wanneer Sayana Press tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of wanneer de patiënte zwanger raakt tijdens het gebruik van Sayana Press, moet de patiënte worden gewaarschuwd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Eén studie liet zien dat zuigelingen van onbedoelde zwangerschappen die 1 of 2 maanden na injectie met DMPA-IM (150 mg) optraden, een verhoogde kans op een laag geboortegewicht hadden; dit wordt op zijn beurt in verband gebracht met een verhoogd risico op neonatale sterfte. Het totale risico hierop is echter zeer laag omdat zwangerschappen tijdens behandeling met DMPA-IM (150 mg) zelden voorkomen.

Bij kinderen die zijn blootgesteld aan MPA tijdens de zwangerschap en die zijn gevolgd tot aan adolescentie, zijn er geen aanwijzingen gevonden voor een negatieve invloed op hun lichamelijke, intellectuele, seksuele of sociale ontwikkeling.

Borstvoeding

Er zijn lage waarneembare hoeveelheden van het geneesmiddel aangetroffen in de melk van moeders die MPA krijgen. Bij vrouwen die borstvoeding geven en worden behandeld met DMPA-IM (150 mg), is er geen negatieve invloed op de samenstelling, kwaliteit en hoeveelheid melk. Neonaten en zuigelingen die door moedermelk zijn blootgesteld aan MPA, zijn onderzocht op ontwikkelings- en gedragseffecten tijdens de puberteit. Er zijn geen negatieve effecten waargenomen. Echter, vanwege de beperkingen van de gegevens met betrekking tot de effecten van MPA in zuigelingen jonger dan zes weken, dient Sayana Press niet eerder dan zes weken na de bevalling gegeven te worden wanneer het enzymstelsel van het kind meer ontwikkeld is.

Vruchtbaarheid

Sayana Press is geïndiceerd voor de preventie van zwangerschap.

Vrouwen kunnen een vertraging in de terugkeer van vruchtbaarheid ervaren (conceptie) na stopzetting van het gebruik van Sayana Press (zie rubriek 4.4).

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

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken:

Onderstaande tabel bevat een lijst van bijwerkingen en de frequentie, ongeacht de oorzaak gebaseerd op gegevens afkomstig uit klinische onderzoeken waarin 2.053 vrouwen waren opgenomen die DMPA-SC als anticonceptie ontvingen. De bijwerkingen die het meest werden gemeld (>5%) hoofdpijn (8,9%), metrorrhagia (7,1%), gewichtstoename (6,9%), amenorroe (6,3%) en reacties op de injectieplaats (elk type, 6,1%).

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens de onderstaande categorieën. Deze zijn als volgt:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen uit postmarketing gegevens:

In onderstaand overzicht zijn ook bijwerkingen met medische relevantie verkregen uit postmarketing gegevens tijdens het gebruik van injecteerbaar DMPA (IM of SC) opgenomen.

<i>Systeem/orgaanklassen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>				Borstkanker (zie rubriek 4.4)	Meningeoom (zie rubriek 4.4)
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoeligheid voor het geneesmiddel (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Vochtophoping (zie rubriek 4.4), verminderde of toegenomen eetlust		
<i>Psychische stoornissen</i>		Depressie, insomnia, angst, affectieve stoornis, geïrriteerdheid, verminderd libido	Nervositeit, emotionele stoornis, anorgasmie		

Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn	Migraine, slaperigheid		Epileptische aanval
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo		
Hartaandoeningen			Tachycardie		
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie (zie rubriek 4.4), spataderen, opvliegers		Longembolie, embolie en trombose (zie rubriek 4.4), tromboflebitis
Maagdarmstelselaandoeningen		Abdominale pijn, misselijkheid	Opgezette buik		
Lever- en galaandoeningen					Geelzucht, afwijkende leverfunctie (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne	Alopecia, hirsutisme, dermatitis, ecchymose, chloasma, uitslag, pruritus, urticaria	Verworven lipodystrofie	Striae van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn, pijn in de extremiteiten	Artralgie, spierspasmen		Osteoporose, osteoporotische breuken
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menometrorrhagia, metrorrhagia, menorrhagia (zie rubriek 4.4), dysmenorroe, amenorroe, vaginitis, pijnlijke borsten	Ovariumcyste, uterusbloeding (onregelmatig, verhoging, vermindering), vaginale afscheiding, dyspareunie, galactorrhea, bekkenpijn, vulvovaginale droogte, premenstrueel syndroom, gevoelige borsten, borstvergroting		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, reactie op injectieplaats, persistente atrofie/indekking/vorming van kuiltjes op	Pyrexie	Asthenie, verkleuring op de injectieplaats	

		de injectie- plaats, nodus/knobbel op de injectieplaats, pijn/gevoelig- heid op de injectieplaats			
Onderzoeken		Gewichtstoe- name (zie rubriek 4.4), afwijkend cervixuitstrijk- je	Verminderde botdichtheid (zie rubriek 4.4) verminderde glucosetoleran- tie (zie rubriek 4.4), afwijkende leverenzymen	Gewichts- afname (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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is, behalve het stopzetten van de behandeling, geen verdere actie nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: G03AC06

MPA is een analogon van 17 α -hydroxyprogesteron met antioestrogene, antiandrogene en antigonadotrope effecten.

DMPA-SC remt de afscheiding van gonadotropinen dat vervolgens folliculaire rijping en ovulatie voorkomt en veroorzaakt een verdikking van het baarmoederhalslijm wat de toegang van sperma in de uterus remt. Deze effecten zorgen voor een anticonceptieve werking.

Verlies van BMD bij volwassen vrouwen

Een onderzoek dat veranderingen in BMD bij vrouwen die DMPA-SC gebruiken vergelijkt met vrouwen die DMPA-IM gebruiken, liet een gelijkaardig verlies in BMD zien tussen de twee groepen na een behandeling van twee jaar. De gemiddelde procentuele veranderingen van de BMD in de DMPA-SC-groep staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Gemiddelde procentuele verandering (95% Betrouwbaarheidsintervallen) ten opzichte van de uitgangswaarde van de BMD bij volwassen vrouwen die DMPA-SC gebruiken, per skeletlocatie

Behandelingsduur	Lumbale wervelkolom		Totale heup		Dijbeenhals	
	N	Gemiddelde % verandering(95% BI)	N	Gemiddelde % verandering(95% BI)	N	Gemiddelde % verandering(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

Bij een andere gecontroleerde, klinische studie van volwassen vrouwen die DMPA-IM voor maximaal 5 jaar gebruiken, was een gemiddelde afname van de BMD van de wervelkolom en de heup te zien van 5-6%, terwijl er geen significante verandering in de BMD van de controlegroep te zien was. De afname van de BMD was duidelijker gedurende de eerste twee jaar van gebruik en in volgende jaren was de afname kleiner. Na 1, 2, 3, 4 en 5 jaar werden gemiddelde veranderingen in de BMD van de lumbale wervelkolom waargenomen van respectievelijk -2,9%, -4,1%, -4,9%, -4,9% en -5,4%. De gemiddelde afname van de BMD van de totale heup en dijbeenhals was vergelijkbaar. Zie tabel 2 hieronder voor nadere details.

Na beëindiging van het gebruik van DMPA-IM steeg de BMD richting uitgangswaarden gedurende de periode na behandeling. Een langere behandelingsduur werd in verband gebracht met een langzamer 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 uitgangswaarden 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 skeletlocaties gestegen, maar bleef er sprake van tekorten (zie tabel 2 hieronder).

Tabel 2. Gemiddelde procentuele verandering (95% Betrouwbaarheidsintervallen) van de uitgangswaarde van de BMD bij volwassenen per skeletlocatie en cohort na 5 jaar behandeling met DMPA-IM, en na 2 jaar nabehandeling of 7 jaar observatie (controle)

Tijd in onderzoek	Wervelkolom		Totale heup		Dijbeenhals	
	DMPA	Controle	DMPA	Controle	DMPA	Controle
5 jaar*						
n	33	105	21	65	34	106
Gemiddelde (SD)	-5,4% (3,57)	0,4% (3,27)	-5,2% (3,60)	0,2% (3,18)	-6,1% (4,68)	-0,3% (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 (SD)	-3,1% (3,15)	0,5% (3,65)	-1,3% (4,95)	0,9% (3,81)	-5,4% (2,73)	-0,0% (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 gedurende 5 jaar DMPA-IM kregen, en de controlegroep bestond uit vrouwen die geen hormonale anticonceptie gebruikten in deze periode.

**De behandelingsgroep bestond uit vrouwen die gedurende 5 jaar DMPA-IM kregen en die na gebruik gedurende 2 jaar werden gevolgd en de controlegroep bestond uit vrouwen die 7 jaar lang geen hormonale anticonceptie gebruikten.

SD = Standaarddeviatie

BI = Betrouwbaarheidsinterval

BMD veranderingen 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 uitgangswaarde. 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.

Daarentegen vertoonde een niet-vergelijkbaar cohort van niet-vergeleken, niet-behandelde patiënten met andere initiële botparameters dan die van DMPA-gebruiksters bij 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 verandering (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD ten opzichte van de uitgangswaarde bij adolescenten die ≥ 4 injecties per periode van 60 weken per skeletlocatie kregen

Duur van de behandeling	DMPA-IM	
	N	Gemiddelde % verandering [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 dijbeenhals		
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 veranderingen in BMD ten opzichte van de uitgangswaarde in dit cohort -2,7%, -4,1% en -3,9% voor respectievelijk de wervelkolom, totale heup en dijbeenhals. In de loop der tijd herstelden deze gemiddelde BMD-tekorten zich tot de uitgangswaarden nadat de DMPA-IM was gestaakt. Herstel tot de uitgangswaarden 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 dijbeenhals. 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 veranderingen (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD ten opzichte van de uitgangswaarde bij adolescenten na stopzetting van DMPA

Aantal weken na stopzetting DMPA	N	Mediaan aantal injecties	Gemiddelde % verandering (SE) tussen uitgangswaarde en einde behandeling	95% BI	Gemiddelde % verandering (SE) tussen uitgangswaarde 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 dijbeenhals						
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/3ml 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

De farmacokinetische parameters van MPA na een enkele subcutane injectie met DMPA worden weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5. Farmacokinetische parameters van MPA
Na een enkele subcutane injectie met DMPA 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} = piekserumconcentratie; T_{\max} = tijd waarop C_{\max} wordt waargenomen; AUC_{0-91} = gebied onder de concentratie-tijdscurve gedurende 91 dagen; $t_{1/2}$ = terminale halfwaardetijd; 1 nanogram = 10^3 picogram.

Algemene kenmerken

Absorptie

Absorptie van MPA van de subcutane injectieplaats om therapeutische concentraties te halen is redelijk snel. De gemiddelde T_{\max} werd ongeveer een week na injectie bereikt. MPA piekconcentraties (C_{\max}) lopen in het algemeen van 0,5 tot 3,0 ng/ml met een gemiddelde C_{\max} van 1,5 ng/ml na een enkele subcutane injectie.

Invloed van injectieplaats

DMPA werd subcutaan toegediend in de voorkant van de dij of de (onder)buik om de effecten op het concentratietijdsprofiel van MPA te evalueren. MPA dalconcentraties (C_{\min} ; Dag 91) waren gelijk voor de twee injectieplaatsen. Dit wijst erop dat de injectieplaats geen negatief effect heeft op de contraceptieve werkzaamheid.

Distributie

Plasma-eiwitbinding van MPA is gemiddeld 86%. MPA bindt voornamelijk aan serumalbumine; er treedt geen MPA-binding op met SHBG.

Biotransformatie

MPA wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door P450-enzymen. Dit metabolisme bestaat voornamelijk uit ring A- en/of zijketenreductie, verlies van de acetylgroep, hydroxylering op de 2-, 6-, en 21-posities of een combinatie van deze posities. Dit heeft meer dan 10 metabolieten tot gevolg.

Eliminatie

MPA restconcentraties aan het einde van het doseringsinterval (3 maanden) van DMPA subcutane injectie zijn doorgaans minder dan 0,5 ng/ml, overeenkomend met de klaarblijkelijke terminale halfwaardetijd van ~40 dagen na subcutane toediening. De meeste MPA-metabolieten worden uitgescheiden in de urine als glucuronideconjugaten en slechts kleine hoeveelheden worden uitgescheiden als sulfaten.

Lineariteit/non-lineariteit

Op basis van de gegevens na enkelvoudige toediening waren er geen aanwijzingen voor non-lineariteit bij het dosisbereik van 50 tot 150 mg na subcutane toediening. De relatie tussen de AUC of de C_{\min} en de subcutane dosis van MPA bleek lineair. De gemiddelde C_{\max} veranderde niet substantieel bij een verhoogde dosis.

Speciale populaties

Ras

Er waren geen aanwijsbare verschillen in de farmacokinetiek en/of -dynamiek van MPA na subcutane toediening van DMPA tussen vrouwen van alle etnische achtergronden die zijn onderzocht. De farmacokinetiek/dynamiek van MPA is bij Aziatische vrouwen in een apart onderzoek beoordeeld.

Invloed van lichaamsgewicht

Aanpassing van de dosering van Sayana Press gebaseerd op lichaamsgewicht is niet nodig. De invloed van lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van MPA werd beoordeeld in een subgroep van vrouwen (n=42, body mass index [BMI] variërend van 18,2 tot 46,0 kg/m²). De AUC₀₋₉₁-waarden voor MPA waren 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 MPA C_{\max} was respectievelijk 1,65 ng/ml bij vrouwen met BMI ≤25 kg/m², 1,76 ng/ml bij vrouwen met BMI >25 tot ≤30 kg/m² en 1,40 ng/ml bij vrouwen met BMI > 30 kg/m². Het bereik van dalconcentraties (C_{\min}) MPA en de halfwaardetijden waren vergelijkbaar voor de 3 BMI-groepen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Vanuit een farmacodynamisch oogpunt hangt de duur van de ovulatiesuppressie af van het in stand houden van therapeutische MPA-concentraties tijdens het doseringsinterval 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, gentoxiciteit en carcinogeen potentieel. Medroxyprogesteronacetaat vertoont ongunstige effecten op de voortplanting bij dieren en is gecontra-indiceerd voor het gebruik tijdens de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 3350
Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
Propylparahydroxybenzoaat (E 216)
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Monobasisch natriumfosfaatmonohydraat
Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Methionine

Povidon
Zoutzuur en/of natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar
Na openen direct gebruiken. Gooi ongebruikte delen weg.

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 geleverd in een verpakking voor éénmalig gebruik in de vorm van een voorgevulde injector van 0,65 ml. De injector omvat een reservoir (lineair lage dichtheid polyethyleen laminaat) met een dunne wandnaald (siliconen AISI Type 304 roestvrijstaal 23G) welke via een lage dichtheid polyethyleen poort en ventiel bevestigd is.

De verpakkingsgrootten zijn:

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

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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

RVG 106064

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2011

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 21 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1: 17 januari 2025