

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SAYANA voorgevulde spuit voor eenmalig 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 is geïndiceerd voor langetermijn 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 langdurig gebruiken (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), 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 bij adolescenten is alleen geïndiceerd wanneer andere anticonceptiemethoden ongeschikt of onacceptabel worden geacht, vanwege de onbekende langetermijn effecten van botverlies dat geassocieerd wordt met het gebruik van SAYANA tijdens de kritieke periode voor botgroei (zie rubriek 4.4).

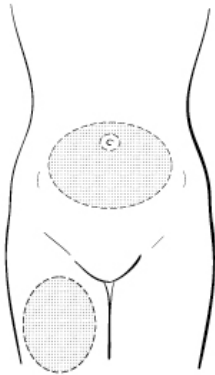
SAYANA is niet onderzocht bij vrouwen jonger dan 18 jaar, maar er zijn gegevens beschikbaar voor intramusculair depot-medroxyprogesteronacetaat (DMPA-IM) 150 mg in deze populatie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De voorgevulde spuit met SAYANA moet vlak voor gebruik krachtig worden geschud om er zeker van te zijn dat de dosis die wordt toegediend een uniforme suspensie is. De behandeling dient te worden gestart door een arts of verpleegkundige en dient te worden toegediend via een subcutane injectie (SC) in de voorkant van de dij of de (onder)buik. De medicatie dient langzaam te worden geïnjecteerd tot de spuit leeg is. Dit zou ongeveer 5-7 seconden moeten duren. Voor instructies over het toedieningsgereed maken van SAYANA, zie rubriek 6.6.

### Stap 1: Het injectiegebied kiezen en voorbereiden

Kies het injectiegebied, in het bovenste gedeelte van het dijbeen of in de (onder)buik. Zie de gearceerde gebieden (afbeelding 1). Vermijd benige gebieden en de navel.

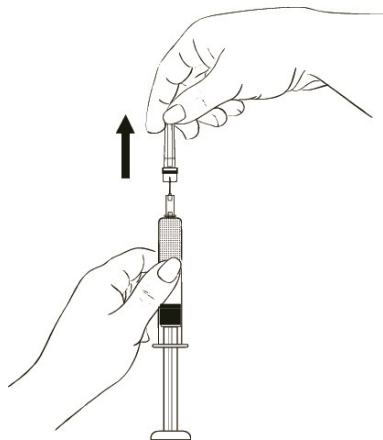


Bovenste gedeelte van het dijbeen of (onder)buik

### Afbeelding 1

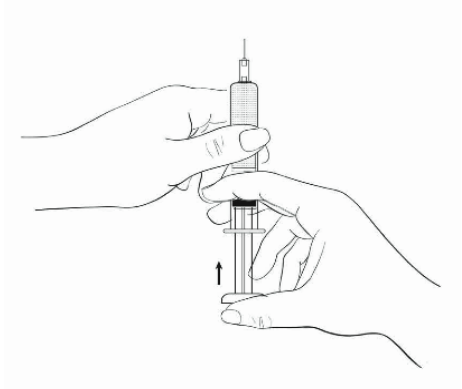
Reinig de huid van het gekozen injectiegebied met een alcoholdoekje. Laat de huid opdrogen.

Houd de cilinder van de injectiespuit stevig vast en verwijder de beschermdop van de spuit, zonder de dop te draaien. Controleer of de naald na het verwijderen van de beschermdop nog steeds stevig aan de spuit bevestigd is (afbeelding 2).



### Afbeelding 2

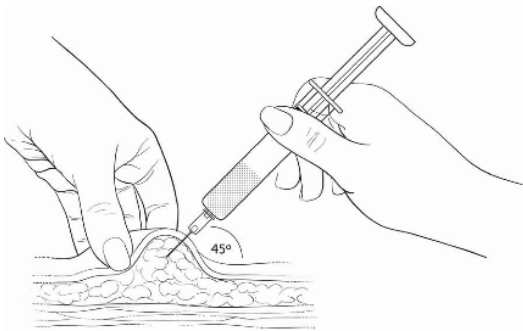
Houd de spuit vast met de naald naar boven gericht en duw vervolgens voorzichtig de zuiger omhoog tot het geneesmiddel zich boven in de spuit bevindt. In de cilinder mag geen lucht meer zitten (afbeelding 3).



### Afbeelding 3

#### Stap 2: Het injecteren van de dosis

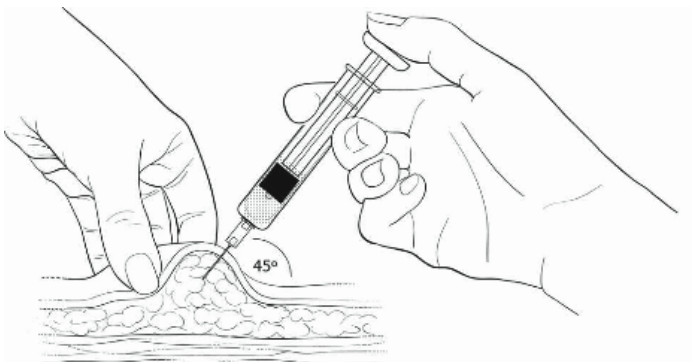
Pak in het gekozen injectiegebied voorzichtig een groot stuk huid tussen duim en wijsvinger, knijp dit samen en trek het van het lichaam vandaan. Breng de naald in onder een hoek van 45 graden, zodat het grootste gedeelte van de naald in het vetweefsel zit. Het plastic tuitje van de naald moet de huid bijna raken (afbeelding 4).



### Afbeelding 4

**Injecteer het geneesmiddel langzaam, totdat de spuit leeg is (afbeelding 5).**

- Het injecteren van het geneesmiddel zou ongeveer 5-7 seconden moeten duren.
- Het is belangrijk dat de volledige SAYANA dosis wordt toegediend.



**Injecteer het geneesmiddel langzaam (gedurende 5-7 seconden)****Afbeelding 5**

Haal de naald voorzichtig uit de huid wanneer de gehele dosis is geïnjecteerd.

Druk een paar seconden lichtjes een schoon wattenschijfje op het injectiegebied. **NIET wrijven over het injectiegebied.**

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 is afhankelijk van de trouw aan het aanbevolen doseringsschema van de toediening.

*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 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 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 te krijgen binnen 7 dagen na inname van hun laatste werkzame anticonceptiepil).

*Leverstoornissen:* het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van SAYANA is onbekend. Aangezien SAYANA hoofdzakelijk in de lever geëlimineerd wordt, is het mogelijk dat het slecht gemetaboliseerd wordt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

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

Pediatrische patiënten

SAYANA is niet geïndiceerd vóór de menarche (zie rubriek 4.1 Therapeutische indicaties). Gegevens bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) zijn beschikbaar voor intramusculaire toediening van MPA (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Behalve bezorgdheid over de afname van de BMD, wordt verwacht dat de veiligheid en werkzaamheid van SAYANA gelijk is voor adolescenten na de menarche en voor volwassen vrouwen.

### 4.3 Contra-indicaties

- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij bekende of vermoede zwangerschap.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij vrouwen met bekende of vermoede maligniteit van de borst of genitaliën.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiënten met meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiënten met niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.
- SAYANA is gecontra-indiceerd bij patiënten met metabole botziekten.
- SAYANA 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 oestrogenproductie 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 DMPA-IM (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 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 het gebruik van DMPA een effect op het aantal fracturen in het latere leven had (zie rubriek 5.1 - Relatie tussen fractuurincidentie en het gebruik van DMPA-IM bij vrouwen die zwanger kunnen worden).

De risico's en voordelen van de behandeling dienen zorgvuldig te worden geëvalueerd 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. Significante risicofactoren voor osteoporose zijn o.a.:

- Alcoholmisbruik en/of gebruik van tabak

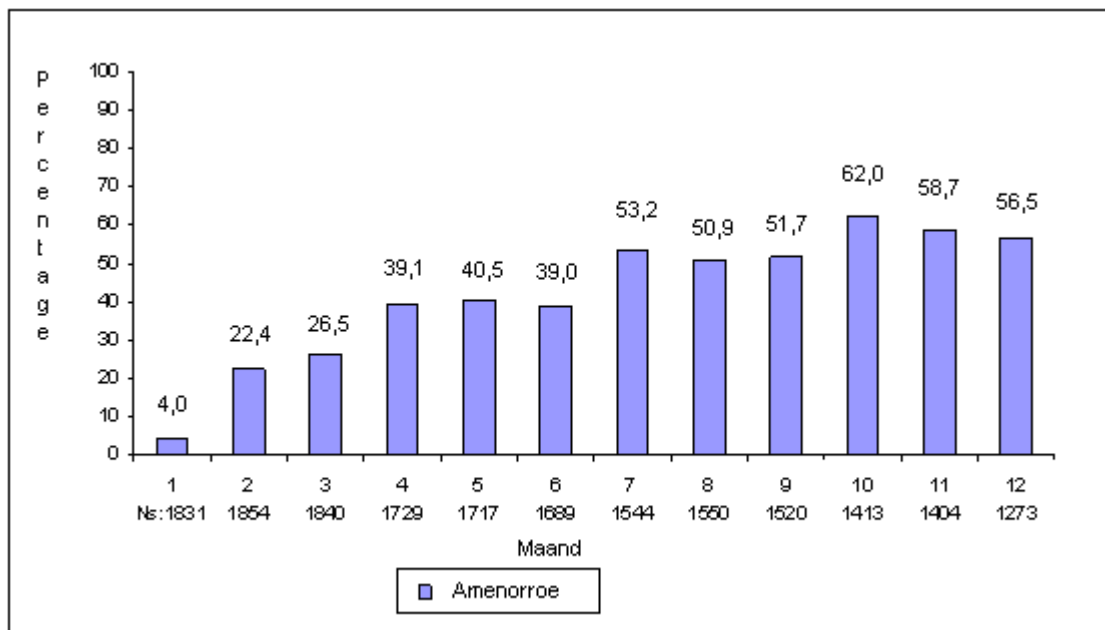
- Chronisch gebruik van geneesmiddelen die de botmassa kunnen verminderen, bijv. anticonvulsiva of corticosteroiden
- Lage body mass index of eetstoornis, bijv. anorexia nervosa of boulimie
- Eerdere laagenergetische fractuur
- Familiale voorgeschiedenis van osteoporose

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.

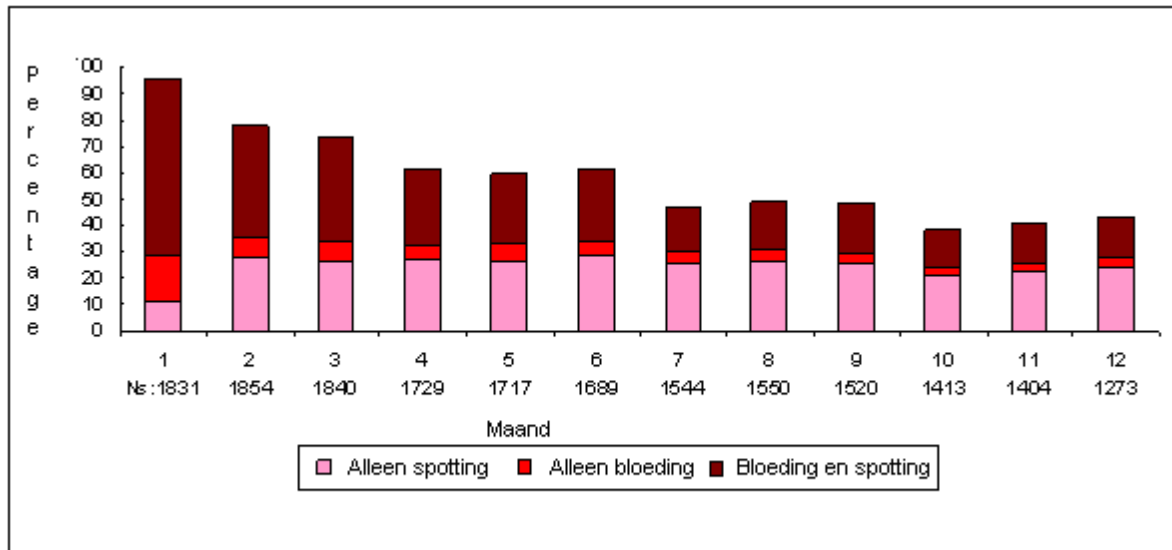
#### *Menstruele onregelmatigheden:*

De meeste vrouwen die SAYANA gebruiken, ondervonden verandering in hun menstruele bloedingspatroon. Patiënten dienen geschikte informatie te krijgen over de waarschijnlijkheid van menstruele verstoring en de mogelijke vertraging van terugkeer van de ovulatie. Bij vrouwen die SAYANA langer 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 metrorragie. Indien abnormale bloedingen die in verband worden gebracht met SAYANA, aanhouden of ernstig zijn, moeten passend onderzoek en behandeling worden gestart.

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



**Figuur 2. Percentage met SAYANA 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 vijf 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 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 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 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 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 SAYANA 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 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 zo'n behandeling.

#### *Leverfunctie*

Als een vrouw die SAYANA 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 hypertensie optreedt en/of als verergerde hypertensie niet voldoende onder controle kan worden gebracht met antihypertensiva, dient de behandeling met SAYANA 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 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, otosclerosegerelateerd gehoorverlies.

Indien één van de genoemde omstandigheden/risicofactoren aanwezig is, dienen de voordelen van het gebruik van SAYANA 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 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.

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 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 tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of wanneer de patiënte zwanger raakt tijdens het gebruik van SAYANA, 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 niet eerder dan zes weken na de bevalling gegeven te worden wanneer het enzymstelsel van het kind meer ontwikkeld is.

##### Vruchtbaarheid

SAYANA 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 (zie rubriek 4.4).

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

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%) waren 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>
<b><i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i></b>				Borstkan-ker (zie rubriek 4.4)	Meningeoom (zie rubriek 4.4)
<b><i>Immuunsysteem-aandoeningen</i></b>			Overgevoeligheid voor het geneesmiddel (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>			Vochtophoping (zie rubriek 4.4), verminderde of toegenomen eetlust		
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>		Depressie, insomnia, angst, affectieve stoornis, geïrriteerdheid, verminderd libido	Nervositeit, emotionele stoornis, anorgasmie		
<b><i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i></b>		Duizeligheid, hoofdpijn	Migraine, slaperigheid		Epileptische aanval
<b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></b>			Vertigo		
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>			Tachycardie		
<b><i>Bloedvat-aandoeningen</i></b>			Hypertensie (zie rubriek 4.4), spataderen, opvliegers		Longembolie, embolie en trombose (zie rubriek 4.4), tromboflebitis

<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>		Abdominale pijn, misselijkheid	Opgezette buik		
<b><i>Lever- en galaandoeningen</i></b>					Geelzucht, afwijkende leverfunctie (zie rubriek 4.4)
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>		Acne	Alopecia, hirsutisme, dermatitis, ecchymose, chloasma, uitslag, pruritus, urticaria	Verworven lipodystrofie	Striae van de huid
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i></b>		Rugpijn, pijn in de extremiteiten	Artralgie, spierspasmen		Osteoporose, osteoporotische breuken
<b><i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i></b>		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		
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>		Vermoeidheid, reactie op de injectieplaats, persistente atrofie/indekking/vorming van kuiltjes op de injectieplaats, nodus/knobbel op de injectieplaats, pijn/gevoeligheid op de injectieplaats	Pyrexie	Asthenie, verkleuring van de injectieplaats	
<b><i>Onderzoeken</i></b>		Gewichtstoename (zie	Verminderde botdichtheid (zie	Gewichtsafname	

		rubriek 4.4), afwijkend cervixuitstrijk- je	rubriek 4.4) verminderde glucosetoleran- tie (zie rubriek 4.4), afwijkende leverenzymen	(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](http://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  $\alpha$ -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**

Behandelings- duur	Lumbale wervelkolom		Totale heup		Dijbeenhals	
	N	Gemiddelde % verandering (95% BI)	N	Gemiddelde % verandering (95% BI)	N	Gemiddelde % verandering (95% BI)
<b>1 jaar</b>	166	-2,7 (-3,1 tot -2,3)	166	-1,7 (-2,1 tot -1,3)	166	-1,9 (-2,5 tot -1,4)
<b>2 jaar</b>	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 na behandeling 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 en met 240 weken (4,6 jaar), gevolgd door metingen na de behandeling) bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) toonden ook aan dat het gebruik van IM medroxyprogesteronacetaat geassocieerd was met een significante daling van de BMD tegenover de uitgangswaarde. Bij de patiëntes die  $\geq 4$  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  $\geq 4$  injecties per periode van 60 weken per skeletlocatie kregen**

Duur van de behandeling	DMPA-IM	
	N	Gemiddelde % verandering [95% BI]
<b>BMD totale heup</b>		
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]
<b>BMD dijbeenhals</b>		
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]
<b>BMD lumbale wervelkolom</b>		
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 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 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) tussenuitgangswaarde en post-DMPA-bezoek	95% BI
<b>BMD totale heup</b>						
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]
<b>BMD dijbeenhals</b>						
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]
<b>BMD lumbale wervelkolom</b>						
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



Frans 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 ( $\geq 3$  jaar) van medroxyprogesteronacetaat.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

**Tabel 5. Farmacokinetische parameters van MPA na een enkele subcutane injectie met SAYANA bij gezonde vrouwen (n=42)**

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (dag)	$C_{91}$ (min) (ng/ml)	$AUC_{0-91}$ (ng·dag/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·dag/ml)	$t_{1/2}$ (dag)
<b>Gemiddelde</b>	1,56	8,8	0,402	66,98	92,84	43
<b>Min.</b>	0,53	2,0	0,133	20,63	31,36	16
<b>Max.</b>	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

SAYANA werd 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 zij-ketenreductie, 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 SAYANA 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 SAYANA 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 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/m<sup>2</sup>). De AUC<sub>0-91</sub>-waarden voor MPA waren 68,5, 74,8 en 61,8 ng -dag/ml bij vrouwen met BMI-categorieën van respectievelijk  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>,  $>25$  tot  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> en  $>30$  kg/m<sup>2</sup>. De gemiddelde MPA  $C_{\max}$  was respectievelijk 1,65 ng/ml bij vrouwen met BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>, 1,76 ng/ml bij vrouwen met BMI  $>25$  tot  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> en 1,40 ng/ml bij vrouwen met BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>. 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  
Dinatriumfosfaaddodecahydraat  
Methionine  
Povidon  
Zoutzuur en/of natriumhydroxide voor pH-aanpassing  
Water voor injectie

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 5 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 suspensie voor injectie wordt geleverd als een voorgevulde wegwerpspuit (type 1 glas Ph. Eur.) van 0,65 ml met plunjerstopper en beschermde dop (bromobutyl rubber). De verpakking grootte bestaat uit één voorgevulde spuit met een 26G, 3/8" naald en 6 zes voorgevulde spuiten met 6 26G, 3/8" naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsoorten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

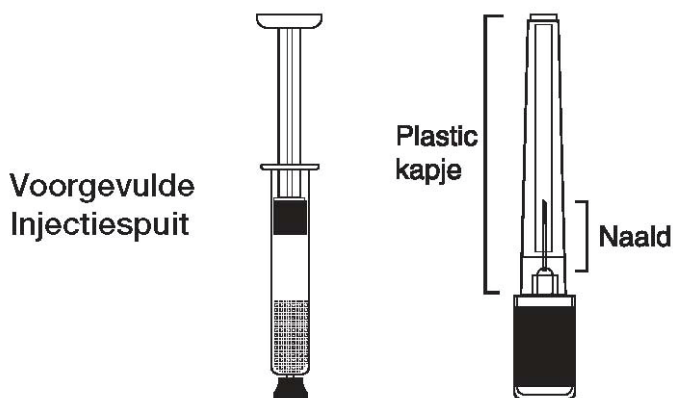
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

*Instructies voor gebruik en verwerking*

### Vorbereiding

Niet in de koelkast bewaren. Zorg ervoor dat het geneesmiddel voorafgaand aan de injectie **op kamertemperatuur** is (om ervoor te zorgen dat de suspensie de juiste viscositeit heeft). De volgende onderdelen moeten beschikbaar zijn (afbeeldingen 6 en 7).



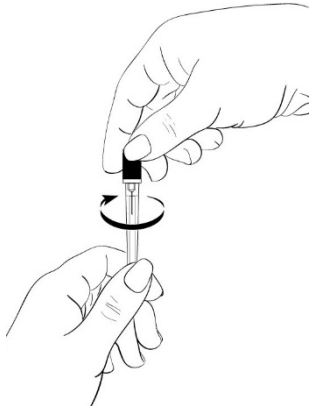
Afbeelding 6

Afbeelding 7

**Net als andere geneesmiddelen voor parenteraal gebruik, moet SAYANA voorafgaand aan de toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring.**

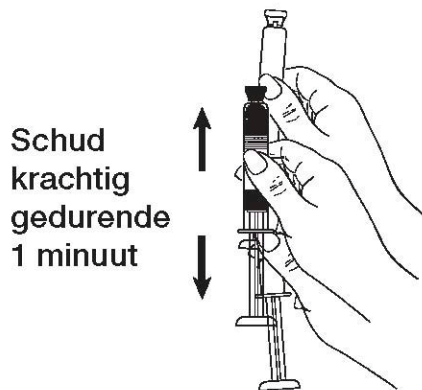
### **De spuit voorbereiden**

Draai voorzichtig de beschermdop van de naald om het zegel te verbreken (afbeelding 8). Leg het opzij.



**Afbeelding 8**

Houd de spuit stevig vast bij de naar boven wijzende cilinder en schud deze ten minste 1 minuut krachtig om het geneesmiddel grondig te mengen (afbeelding 9).

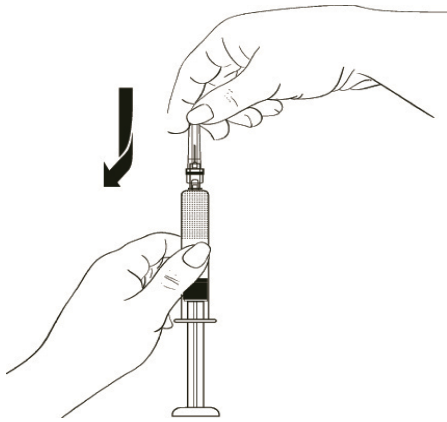


**Schud krachtig gedurende 1 minuut.**

Verwijder vervolgens de beschermdop van de punt van de cilinder van de spuit.

### **Afbeelding 9**

Bevestig, terwijl u de cilinder van de spuit vasthoudt, de naald stevig aan de cilinder van de spuit door de plastic naaldbeschermer geheel naar beneden te duwen met een licht draaiende beweging.



**Afbeelding 10**

**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 35305

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2007  
Datum van laatste verlenging: 30 juli 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1: 17 januari 2025.