

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SAYANA PRESS, 104 mg/0,65 ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SAYANA PRESS, pojemnik jednodawkowy zawiera 104 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetate*) w 0,65 ml zawiesiny do wstrzykiwań.

Substancje pomocnicze:

Metylu parahydroksybenzoesan – 1,04 mg w 0,65 ml

Propylu parahydroksybenzoesan – 0,0975 mg w 0,65 ml

Sodu chlorek – 2,47 mg w 0,65 ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań

Jednorodna zawiesina w kolorze białym lub zbliżonym do bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt SAYANA PRESS jest wskazany do stosowania u kobiet jako długo działający środek antykoncepcyjny. Każde wstrzyknięcie podskórne zapobiega wystąpieniu owulacji i zapewnia działanie antykoncepcyjne przez okres co najmniej 13 tygodni (+/- 1 tydzień). Należy wziąć pod uwagę, że powrót płodności (owulacji) może opóźnić się do okresu jednego roku (patrz punkt 4.4).

U kobiet w każdym wieku, które długotrwale stosują produkt SAYANA PRESS, może dojść do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (*ang. Bone Mineral Density, BMD*) (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), dlatego należy przeprowadzić ocenę ryzyka do korzyści wynikających ze stosowania tego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę również zmniejszenie BMD w przebiegu ciąży i (lub) laktacji.

Stosowanie u dziewcząt w okresie młodzieńczym (w wieku 12–18 lat)

W związku z brakiem danych na temat odległego wpływu stosowania produktu SAYANA PRESS na zmniejszenie gęstości kości w okresie decydującym dla zwiększenia masy kostnej, produkt SAYANA PRESS może być stosowany u kobiet w wieku młodzieńczym, wyłącznie kiedy inne metody antykoncepcji są niewłaściwe lub niemożliwe do stosowania (patrz punkt 4.4).

Stosowanie produktu SAYANA PRESS nie było badane u kobiet w wieku poniżej 18 lat, jednak są dostępne dane dotyczące stosowania medroksyprogesteronu octanu (MPA) w postaci domięśniowej w tej grupie pacjentek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed użyciem należy energicznie wstrząsnąć pojemnik jednodawkowy z produktem SAYANA PRESS, w celu uzyskania jednolitej zawiesiny. Zawartość jest szczelnie zamknięta wewnątrz zbiornika wstrzykiwacza. Przed użyciem należy aktywować wstrzykiwacz. Aktywowanie powoduje przebicie wewnętrznego uszczelnienia, co umożliwia podanie leku przez igłę w wyniku ściskania pojemnika. Płyn nie wypełnia całej objętości pojemnika. Nad powierzchnią płynu znajduje się mały pęcherz powietrza. W trakcie wykonywania wstrzyknięcia wstrzykiwacz należy trzymać w pozycji z igłą skierowaną w dół. Zapewnia to podanie całej objętości płynu za pośrednictwem igły. Lek należy wstrzykiwać powoli przez około 5-7 sekund. Produkt powinien podawać lekarz lub personel medyczny, wstrzykując go podskórną w okolicę przedniej powierzchni uda lub w okolicy brzucha.

Dorośli

Pierwsze wstrzyknięcie: Aby zapewnić działanie antykoncepcyjne produktu w pierwszym cyklu stosowania, wstrzyknięcie podskórne w dawce 104 mg należy podać w trakcie pierwszych pięciu dni cyklu miesięczkowego. Jeżeli wstrzyknięcie zostanie wykonane zgodnie z wymienionymi zaleceniami, nie będzie konieczne stosowanie innej metody antykoncepcyjnej.

Kolejne dawki: Drugie i kolejne wstrzyknięcia należy podawać w odstępach co 13 tygodni. Jeżeli wstrzyknięcie zostanie podane nie później niż w ciągu siedmiu dni od tego terminu, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji (np. mechanicznych). Jeżeli okres od poprzedniego wstrzyknięcia przekroczy z jakiegokolwiek powodu 14 tygodni (13 tygodni plus 7 dni), przed podaniem następnego wstrzyknięcia należy wykluczyć ciążę. Skuteczność produktu SAYANA PRESS zależy od przestrzegania zalecanego schematu dawkowania.

W okresie poporodowym: Jeśli pacjentka nie karmi piersią (w celu wykluczenia możliwości zajścia w ciążę), należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 5 dni po porodzie. Jeśli wstrzyknięcie planowane jest w innym terminie, należy wykluczyć ciążę.

Jeśli pacjentka karmi piersią, wstrzyknięcie należy wykonać nie wcześniej niż sześć tygodni po porodzie, gdy układ enzymatyczny noworodka jest bardziej rozwinięty (patrz punkt 4.6).

Istnieją dowody na to, że kobiety, którym przepisano produkt SAYANA PRESS w połogu, bezpośrednio po porodzie, mogą doświadczać przedłużonych oraz ciężkich krwawień. Z tego powodu w połogu produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością. Kobiety, które rozważają stosowanie produktu bezpośrednio po porodzie lub po przerwaniu ciąży, należy poinformować o zwiększonym ryzyku ciężkich lub przedłużonych krwawień. Należy przypomnieć, że u pacjentek w okresie poporodowym, niekarmiących piersią, owulacja może wystąpić nawet w 4. tygodniu.

Zastąpienie innych metod antykoncepcyjnych produktem SAYANA PRESS: W przypadku zamiany innych metod antykoncepcyjnych na produkt SAYANA PRESS, produkt SAYANA PRESS należy podać w sposób, który zapewni ciągłą ochronę antykoncepcyjną, biorąc pod uwagę mechanizm działania obu metod (np. u pacjentek, które dotychczas stosowały doustne środki antykoncepcyjne, pierwsze wstrzyknięcie produktu SAYANA PRESS należy podać w ciągu 7 dni od przyjęcia ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne).

Niewydolność wątroby: Wpływ chorób wątroby na farmakokinetykę produktu SAYANA PRESS jest nieznany. Produkt SAYANA PRESS może być źle metabolizowany przez pacjentki z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ w większości podlega eliminacji wątrobowej (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Niewydolność nerek: Wpływ chorób nerek na farmakokinetykę produktu SAYANA PRESS jest nieznany. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentek z niewydolnością nerek, ponieważ produkt SAYANA PRESS jest prawie całkowicie eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego.

Stosowanie u dzieci

Stosowanie produktu SAYANA PRESS przed wystąpieniem pierwszej miesiączki nie jest wskazane (patrz punkt 4.1 Wskazania do stosowania). Dostępne są dane na temat stosowania MPA domięśniowo u dziewcząt w okresie młodzieńczym (12–18 lat) (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). Przewiduje się, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu SAYANA PRESS są takie same w przypadku kobiet w okresie młodzieńczym po pierwszej miesiączce i u dorosłych kobiet z wyjątkiem zagrożeń wynikających ze zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

4.3 Przeciwwskazania

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Produkt SAYANA PRESS jest przeciwwskazany u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na MPA lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Produkt SAYANA PRESS jest przeciwwskazany u kobiet z potwierdzoną ciążą lub, u których istnieje podejrzenie, że mogą być w ciąży.
- Produkt SAYANA PRESS jest przeciwwskazany u kobiet z rozpoznanym lub podejrzeniem nowotworu złośliwego piersi lub układu rozrodczego.
- Produkt SAYANA PRESS jest przeciwwskazany u pacjentek z niezdiagnozowanym krwawieniem z dróg rodnych.
- Produkt SAYANA PRESS jest przeciwwskazany u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- Produkt SAYANA PRESS jest przeciwwskazany u pacjentek z chorobami metabolicznymi kości.
- Produkt SAYANA PRESS jest przeciwwskazany u pacjentek z zaburzeniami zakrzepowozatorowymi i u pacjentek z chorobą naczyniową mózgu obecnie lub w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie gęstości mineralnej kości:

Stosowanie depot MPA we wstrzyknięciu podskórnym prowadzi do zmniejszenia stężenia estrogenów w surowicy i wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem wskaźnika BMD, co wynika ze znanego wpływu niedoboru estrogenów na przebudowę tkanki kostnej. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości nasila się wraz z długością stosowania DMPA we wstrzyknięciu podskórnym, jednak gęstość mineralna kości wzrasta po zakończeniu stosowania DMPA we wstrzyknięciu podskórnym i zwiększeniu produkcji estrogenów przez jajniki.

Zmniejszenie gęstości mineralnej kości ma szczególne znaczenie w okresie dorastania oraz we wczesnym okresie dorosłości, które są decydujące dla zwiększenia masy kostnej. Nie wiadomo, czy stosowanie DMPA we wstrzyknięciu podskórnym u kobiet w okresie młodzieńczym zmniejsza maksymalną masę kostną i zwiększa ryzyko złamań w późniejszym wieku.

Badanie mające na celu dokonanie oceny wpływu medroksyprogesteronu octanu podawanego domięśniowo (Depo-Provera, DMPA) na BMD u dziewcząt w wieku młodzieńczym wykazało znaczące zmniejszenie wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych. U małej liczby kobiet, które były obserwowane, średnia BMD powróciła prawie do wartości wyjściowej w ciągu od 1 do 3 lat po przerwaniu leczenia. Produkt SAYANA PRESS może być stosowany u kobiet w okresie młodzieńczym,

dopiero po omówieniu z pacjentką innych metod antykoncepcji w sytuacji, kiedy inne metody antykoncepcji zostały uznane za niewłaściwe lub niemożliwe do stosowania.

U kobiet, które chcą kontynuować leczenie produktem SAYANA PRESS przez okres dłuższy niż dwa lata, bez względu na wiek pacjentki należy przeprowadzić staranną, ponowną ocenę stosunku ryzyka do korzyści związanych ze stosowaniem produktu. Przed rozpoczęciem podawania produktu SAYANA PRESS, w szczególności u pacjentek z istotnymi czynnikami ryzyka osteoporozy związanymi z trybem życia i (lub) stanem zdrowia należy rozważyć zastosowanie innych metod antykoncepcji.

Do czynników ryzyka mających znaczenie dla występowania osteoporozy zalicza się:

- nadużywanie alkoholu i (lub) używanie tytoniu
- przewlekłe stosowanie leków zmniejszających masę kostną, np. leki przeciwdrgawkowe lub kortykosteroidy
- niski wskaźnik masy ciała lub zaburzenia łaknienia, takie jak np. jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*) lub bulimia
- niewielki uraz
- wywiad rodzinny dotyczący osteoporozy

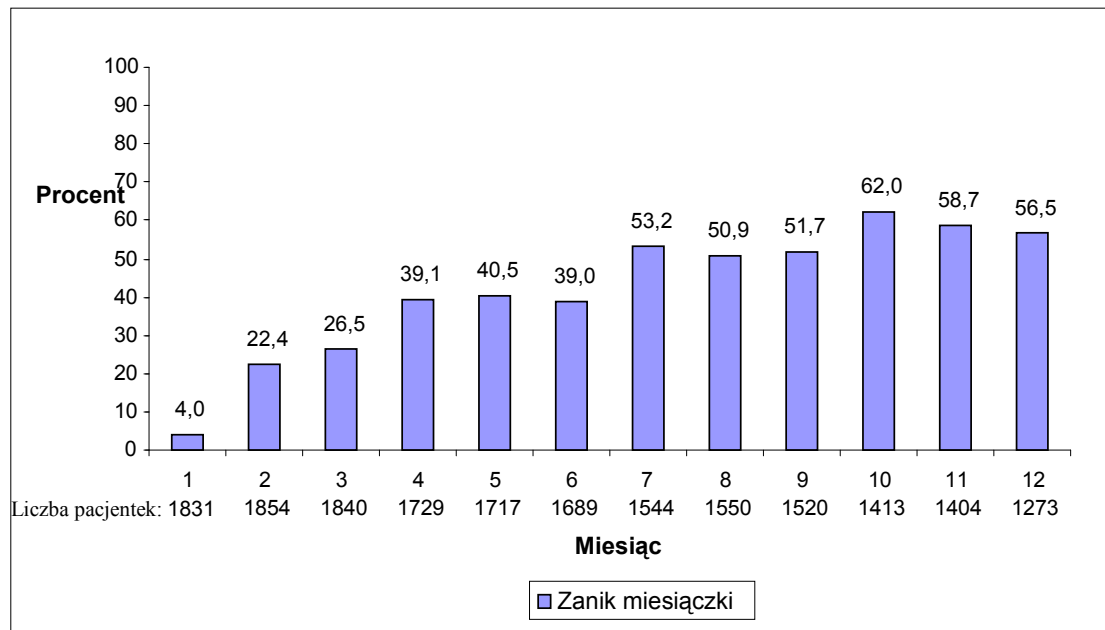
Z retrospektywnego badania kohortowego, wykorzystującego dane z bazy danych General Practice Research Database (GPRD), wynika, że kobiety stosujące wstrzyknięcia MPA (DMPA) mają zwiększone ryzyko złamań w porównaniu z kobietami stosującymi antykoncepcję, które nie mają udokumentowanego stosowania DMPA (stosunek współczynników zachorowalności IRR 1,41, 95% PU 1,35–1,47 obejmujący pięcioletni okres obserwacji). Nie wiadomo, czy jest to spowodowane przez DMPA, czy przez inne czynniki związane ze stylem życia, mające związek ze wskaźnikiem złamań. Natomiast u kobiet stosujących DMPA ryzyko złamania przed rozpoczęciem stosowania DMPA oraz po jego rozpoczęciu nie było zwiększone (ryzyko względne 1,08, 95% PU 0,92–1,26). Co ważniejsze, badanie to nie wykazało, czy stosowanie DMPA ma wpływ na wskaźnik złamań w późniejszych okresach życia.

Dodatkowe informacje dotyczące zmian wskaźnika BMD u pacjentek dorosłych i w wieku młodzieńczym, pochodzących z ostatnio prowadzonych badań klinicznych: patrz punkt 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne). Odpowiednia podaż wapnia i witaminy D, pochodzących z diety lub suplementów diety jest istotna dla zdrowia kości u kobiet w każdym wieku.

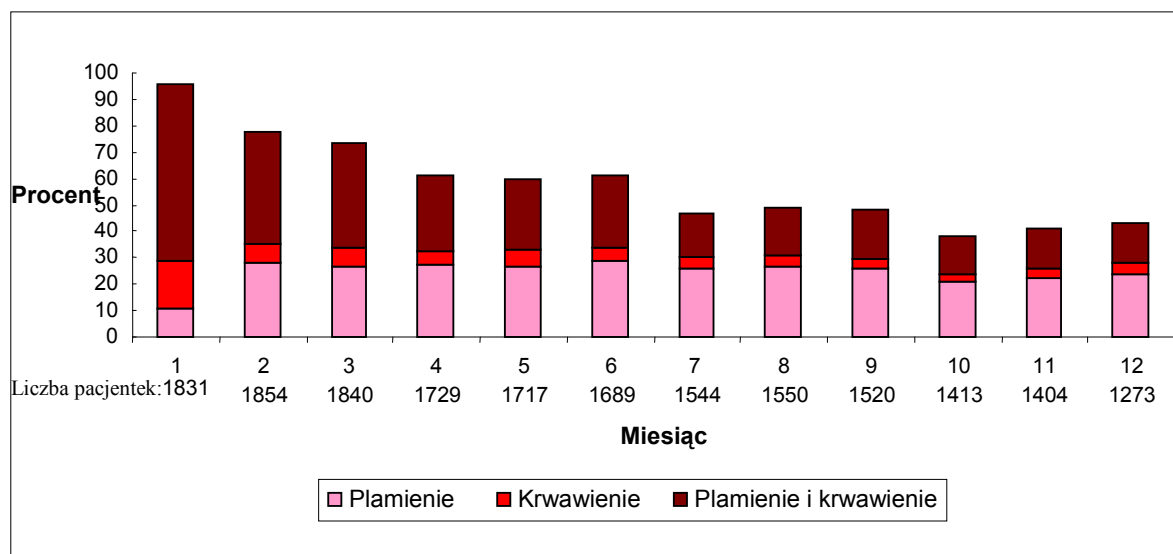
Nieregularne krwawienia:

Zaburzenia cyklu miesięczkowego występują u większości kobiet stosujących produkt SAYANA PRESS. Pacjentki należy poinformować o prawdopodobieństwie wystąpienia zaburzeń miesięczkowania i potencjalnego opóźnienia powrotu owulacji. W miarę kontynuowania stosowania produktu SAYANA PRESS u coraz mniejszej liczby kobiet stwierdza się nieregularne krwawienia i u coraz większej liczby dochodzi do zaniku miesiączki. Po podaniu czwartej dawki produktu u 39% pacjentek obserwowano zanik miesiączki w szóstym miesiącu terapii; u 56,5% pacjentek stwierdzono zanik miesiączki w dwunastym miesiącu terapii. Na rycinach 1 i 2 przedstawiono zmiany cyklu miesięczkowego stwierdzone w trzech badaniach dotyczących antykoncepcji. Na rycinie 1 przedstawiono wzrost odsetka kobiet, u których doszło do zaniku miesiączki w trakcie 12 miesięcy badania. Na rycinie 2 przedstawiono z kolei procent kobiet, u których wystąpiło plamienie, krwawienie, bądź też krwawienie i plamienie w tym samym okresie. Poza zanikiem miesiączki, do stwierdzanych zaburzeń cyklu miesięczkowego należały: krwawienia w trakcie cyklu, nadmiernie obfite krwawienia miesięczkowe oraz obfite, nieregularne krwawienia. W razie przedłużania się lub ciężkiego charakteru nieprawidłowości krwawienia należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę i w razie potrzeby podjąć właściwe leczenie.

Rycina 1. Odsetek kobiet, u których wystąpił zanik miesiączki w trakcie leczenia produktem SAYANA PRESS w badaniach dotyczących antykoncepcji prowadzonej w 30-dniowych cyklach miesięcznych (populacja zakwalifikowana do terapii (*ang. intention to treat, ITT*, N=2053))



Rycina 2. Odsetek kobiet, u których wystąpiło krwawieniem i (lub) plamieniem w trakcie leczenia produktem SAYANA PRESS w badaniach dotyczących antykoncepcji prowadzonej w 30-dniowych cyklach miesięcznych (populacja ITT, N=2053)



Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych:

W długotrwałych badaniach kliniczno-kontrolnych o charakterze obserwacyjnym, obejmujących kobiety stosujące formę depot medroksyprogesteronu octanu do podawania w postaci wstrzyknięć domięśniowych

(DMPA-im.) w dawce 150 mg, nie zaobserwowano zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia raka jajnika, wątroby lub szyjki macicy, natomiast stwierdzono długotrwały efekt ochronny polegający na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy.

Rak piersi występuje rzadko wśród kobiet w wieku poniżej 40 lat, niezależnie od stosowania lub niestosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych u tych pacjentek.

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych sugerują niewielkie różnice pod względem ryzyka wystąpienia choroby u pacjentek, które stosują lub stosowały ostatnio hormonalne produkty antykoncepcyjne, w porównaniu z pacjentkami, które nigdy nie stosowały antykoncepcji hormonalnej. Zwiększenie ryzyka u pacjentek, które stosują lub stosowały ostatnio DMPA, szczególnie u młodych kobiet, jest niewielkie w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi (patrz poniżej) i jest nieistotne po 10 latach od ostatniego przyjęcia hormonalnego produktu antykoncepcyjnego. Długość stosowania produktu nie wydaje się być istotna.

Prawdopodobna liczba dodatkowych przypadków raka piersi zdiagnozowanych w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania progestagenów we wstrzyknięciach*

Wiek w chwili ostatniego stosowania DMPA	Liczba przypadków na 10 000 kobiet, które nigdy nie stosowały DMPA	Prawdopodobne dodatkowe przypadki na 10 000 kobiet stosujących DMPA
20	Poniżej 1	Dużo poniżej 1
30	44	2-3
40	160	10

*w oparciu o dane dotyczące stosowania przez okres 5 lat

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Chociaż nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem MPA i występowaniem zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych, produktu SAYANA PRESS nie należy ponownie podawać pacjentkom, u których w trakcie jego stosowania wystąpi takie zaburzenie, np. zator płucny, choroba naczyniowa mózgu, zakrzepica naczyń siatkówki lub zakrzepica żył głębokich.

Nie prowadzono badań klinicznych z udziałem kobiet z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie i nie są dostępne informacje, które świadczyłyby o bezpieczeństwie stosowania produktu SAYANA PRESS w tej grupie pacjentek.

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne

W przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagają natychmiastowej interwencji medycznej.

Zaburzenia oka

W przypadku wystąpienia nagłej, częściowej lub całkowitej utraty wzroku, lub nagłego wystąpienia wytrzeszczu, podwójnego widzenia lub migreny produktu nie należy podawać ponownie, zanim nie zostaną przeprowadzone odpowiednie badania. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zamian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania produktu.

Środki ostrożności

Zmiany masy ciała

Zmiany masy ciała obserwowane są często, jednak nie podlegają żadnej regule. W badaniach III fazy obserwowano masę ciała przez okres 12 miesięcy. U połowy (50%) kobiet masa ciała pozostała w

zakresie odchyleń o 2,2 kg w stosunku do wyjściowej masy ciała. U 12% kobiet masa ciała zmniejszyła się o ponad 2,2 kg, a u 38% kobiet masa ciała zwiększyła się o więcej niż 2,3 kg.

Zatrzymanie płynów

Istnieją dowody na to, że progestageny mogą powodować w mniejszym lub większym stopniu zatrzymanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentek ze współistniejącymi chorobami, w przypadku których zatrzymanie płynów może mieć niekorzystny wpływ.

Powrót owulacji

Po zastosowaniu pojedynczej dawki DMPA we wstrzyknięciu podskórnym, skumulowana częstość powrotu owulacji według oznaczeń stężenia progesteronu w osoczu wynosiła 97,4% (38/39 pacjentek) w ciągu jednego roku po podaniu produktu. Po upływie 14 tygodni od ostatniego podania produktu powrót owulacji stwierdzano najwcześniej po tygodniu, a średni czas oczekiwania na powrót owulacji wynosił 30 tygodni. Pacjentki należy poinformować, że powrót owulacji po zastosowaniu produktu może wystąpić z opóźnieniem, niezależnie od długości jego stosowania. Jednakże brak miesiączki i (lub) nieregularne miesiączkowanie po przerwaniu stosowania antykoncepcji hormonalnej mogą być spowodowane obecnością choroby podstawowej, której towarzyszy nieregularne miesiączkowanie, a szczególnie zespół policystycznych jajników.

Zaburzenia psychiczne

Pacjentki z objawami depresji w wywiadzie należy poddawać dokładnej obserwacji podczas stosowania produktu SAYANA PRESS.

Ochrona przed chorobami przenoszonymi drogą płciową

Pacjentki należy poinformować, że produkt SAYANA PRESS nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Węglowodany/metabolizm

U niektórych pacjentek otrzymujących progestageny może dochodzić do zmniejszenia tolerancji glukozy. Pacjentki z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji podczas stosowania produktu.

Czynność wątroby

Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem SAYANA PRESS w przypadku pojawienia się żółtaczki (patrz punkt 4.3).

Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej

Nieliczne dane wskazują na niewielkie zwiększenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet z nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniami gospodarki lipidowej, które stosowały produkty do wstrzykiwań zawierające jedynie progestagen. Jeśli w okresie stosowania produktu SAYANA PRESS wystąpi nadciśnienie tętnicze i (lub) nie można odpowiednio kontrolować nasilenia nadciśnienia tętniczego przy użyciu leków przeciwnadciśnieniowych, należy przerwać stosowanie produktu SAYANA PRESS. Dodatkowe czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowych tętnic obejmują: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wiek, zaburzenia gospodarki lipidowej, migrenę, otyłość, dodatni wywiad rodzinny, zaburzenia zastawek serca, migotanie przedsionków.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu SAYANA PRESS u pacjentek, u których występuje jeden lub więcej czynników ryzyka.

Inne choroby

Zarówno w czasie ciąży jak i podczas stosowania steroidów płciowych były zgłaszane następujące choroby, których związek ze stosowaniem progestagenów nie został określony: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, tworzenie się kamieni żółciowych, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, zespół

hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

Badania laboratoryjne

Podczas przekazywania próbek do badań histopatologicznych należy informować histopatologa o stosowaniu progestagenu przez pacjentkę. Stosowanie progestagenów może prowadzić do zmiany wyników niektórych badań hormonalnych i enzymów wątrobowych, jak również obrazu krwi:

- a) zmniejszenie stężenia steroidów w osoczu i moczu (np. progesteronu, estradiolu, pregnandiolu, testosteronu, kortyzolu)
- b) zmniejszenie stężenia gonadotropin (np. LH, FSH) w osoczu i moczu.
- c) zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG).

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcję alergiczną (może mieć charakter reakcji opóźnionej) i w wyjątkowych przypadkach skurcz oskrzeli. Ten produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na 104 mg/0,65 ml, czyli zasadniczo nie zawiera sodu.

Jeżeli którekolwiek z wymienionych sytuacji i (lub) czynników ryzyka mają miejsce, należy rozważyć korzyści płynące ze stosowania produktu SAYANA PRESS względem ryzyka dla pacjentki i omówić je przed podjęciem przez pacjentkę decyzji o zastosowaniu produktu. W przypadku pogorszenia, nasilenia lub pierwszych sygnałów wystąpienia sytuacji opisanych powyżej lub pojawienia się czynników ryzyka, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Lekarz powinien podjąć decyzję odnośnie konieczności przerwania stosowania produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu SAYANA PRESS z innymi lekami.

Rzadko donoszono o występowaniu interakcji z innymi produktami leczniczymi (w tym doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi), jednak związek przyczynowy nie został ustalony. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji u pacjentek leczonych równocześnie z innymi produktami leczniczymi.

Klirens medroksyprogesteronu octanu jest w przybliżeniu równy przepływowi krwi przez wątrobę. Z tego względu istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, aby związki indukujące enzymy wątrobowe wpłynęły w istotny sposób na kinetykę medroksyprogesteronu octanu. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek otrzymujących produkty o stwierdzonym wpływie na enzymy wątrobowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu SAYANA PRESS u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. Istnieją dane wskazujące na istnienie związku pomiędzy ekspozycją wewnątrzmaciczną w pierwszym tryestrze ciąży a występowaniem zaburzeń rozwojowych w obrębie narządów płciowych u płodów płci męskiej i żeńskiej. W przypadku stosowania produktu SAYANA PRESS w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę przez pacjentkę podczas stosowania produktu, należy ostrzec pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Jedno z badań wykazało, że u noworodków urodzonych z nieplanowanych ciąż, które wystąpiły pomiędzy pierwszym a drugim miesiącem od wstrzyknięcia 150 mg medroksyprogesteronu octanu domięśniowo zwiększyło się ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmierci w okresie noworodkowym. Jednakże ryzyko związane ze stosowaniem produktu jest niewielkie, ponieważ w czasie stosowania podawanego domięśniowo MPA w dawce 150 mg rzadko dochodzi do zajścia w ciążę.

Badania prospektywne dzieci do okresu dojrzewania, które w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego były narażone na działanie MPA nie wykazały występowania zaburzeń rozwoju fizycznego i umysłowego, seksualnego lub społecznego, które mogłyby być związane ze stosowaniem produktu.

Karmienie piersią

Stwierdzano śladowe ilości produktu w mleku matek otrzymujących MPA. U kobiet karmiących piersią, leczonych medroksyprogesteronu octanem podawanym w dawce 150 mg we wstrzyknięciach domięśniowych nie stwierdzono niekorzystnych zmian składu, jakości i ilości mleka. Badano wpływ produktu na rozwój i zachowanie u dzieci do okresu dojrzewania, które po urodzeniu i w okresie niemowlęctwa były poddane działaniu MPA zawartego w mleku matki. Nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych. Jednakże, z powodu ograniczonych danych dotyczących oddziaływania MPA na karmienie piersią noworodków poniżej 6 tygodnia, SAYANA PRESS powinna być podana nie wcześniej niż 6 tygodni po porodzie, kiedy układ enzymatyczny noworodka jest bardziej rozwinięty.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt SAYANA PRESS nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W trzech dużych badaniach klinicznych z udziałem 1980 kobiet otrzymujących DMPA we wstrzyknięciu podskórnym przez okres do 1 roku zgłoszono wymienione działania niepożądane uznane za związane ze stosowaniem produktu. Działania niepożądane wymieniono według następujących kategorii:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Dodatkowo, działania niepożądane istotne medycznie pochodzące z okresu po wprowadzeniu do obrotu DMPA do podawania w postaci wstrzykiwań (podanie domięśniowe lub podanie podskórne), zostały uwzględnione poniżej.

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Częstość nieznana</u>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			Zapalenie pochwy	
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>				Rak piersi (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				Reakcje nadwrażliwości (np. reakcje

<i>nego</i>				anafilaktyczne i anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała (patrz punkt 4.4)		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zatrzymanie płynów (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia psychiczne		Anorgazmia, depresja, zaburzenia emocjonalne, osłabienie popędu płciowego, zaburzenia nastroju, drażliwość	Lęk, bezsenność	Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy	Zawroty głowy, migrena	Drgawki, senność
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca				Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4), żylaki, zakrzepowe zapalenie żył, zatorowość płucna	Zaburzenia zakrzepowozatorowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit		Bóle brzucha	Wzdęcia, nudności	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych	Żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Ostuda, zapalenie skóry, wylewy podskórne, wysypka, łysienie, nieprawidłowe	Świąd, pokrzywka, rozstępy skórne

			owłosienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle pleców, kurcze mięśniowe, ból w kończynach	Bóle stawów, osteoporoza w tym złamania osteoporotyczne, zmniejszenie gęstości mineralnej kości (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Brak miesiączki, bóle i (lub) tkliwość piersi, krwawienia w trakcie cyklu, obfite, nieregularne krwawienia oraz nadmiernie obfite krwawienia miesiączkowe (patrz punkt 4.4)	Upławy, suchość sromu i pochwy, bolesne miesiączki, zmiany wielkości piersi, bolesne stosunki płciowe, torbiel jajnika, ból w okolicy miednicy, zespół napięcia przedmiesiączkowego	Nieprawidłowe krwawienia z macicy (nieregularne, obfite, skąpe), mlekotok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia		Astenia, gorączka
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowy wynik wymazu z szyjki macicy	Zmniejszona tolerancja glukozy (patrz punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

Nie jest konieczna żadna interwencja poza przerwaniem leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: G03AC06

MPA jest analogiem 17 α -hydroksyprogesteronu o działaniu antyestrogenowym, antyandrogenowym i antygonadotropowym.

DMPA w postaci do wstrzykiwań podskórnych hamuje wydzielanie gonadotropin, co z kolei uniemożliwia dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego i owulacji. Podstawowy mechanizm zahamowania owulacji prowadzi również do zmniejszenia grubości błony śluzowej macicy. Efekt antykoncepcyjny dają wszystkie wyżej wymienione działania.

Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych kobiet

W badaniu porównującym zmiany BMD u kobiet stosujących DMPA w postaci do wstrzykiwań podskórnych z kobietami stosującymi medroksyprogesteronu octan w postaci do wstrzykiwań domięśniowych (150 mg) nie stwierdzono istotnych różnic pod względem stopnia zmniejszenia BMD pomiędzy dwiema grupami po dwóch latach stosowania leku. W tabeli 1 wymieniono średnie procentowe zmiany BMD w grupie otrzymującej DMPA w postaci do wstrzykiwań podskórnych.

Tabela 1. Średnia procentowa zmiana BMD w stosunku do wartości wyjściowej u kobiet stosujących DMPA w postaci do wstrzykiwań podskórnych według miejsc pomiaru w obrębie szkieletu

Okres stosowania produktu	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa		Całe biodro		Szyjka kości udowej	
	N	Średnia zmiana w % (95% CI)	N	Średnia zmiana w % (95% CI)	N	Średnia zmiana w % (95% CI)
1 rok	166	-2,7 (-3,1 – -2,3)	166	-1,7 (-2,1 – -1,3)	166	-1,9 (-2,5 – -1,4)
2 lata	106	-4,1 (-4,6 – -3,5)	106	-3,5 (-4,2 – -2,7)	106	-3,5 (-4,3 – -2,6)

W innym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dorosłych kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez okres do 5 lat stwierdzono spadek średniego wskaźnika BMD obszaru kręgosłupa i biodra o 5–6%, wobec braku istotnej statystycznie zmiany BMD w grupie kontrolnej. Spadek wskaźnika BMD był bardziej zaznaczony w pierwszych dwóch lat stosowania produktu, w następnych latach był mniejszy. Średnie obserwowane zmiany wskaźnika BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły odpowiednio –2,86%, –4,11%, –4,89%, –4,93% i –5,38% po 1, 2, 3, 4 i 5 latach. Podobne były średnie redukcje wskaźnika BMD całego biodra i szyjki kości udowej. Dokładniejsze dane przedstawiono w tabeli 2.

W okresie dwóch lat po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu w postaci do wstrzykiwań (150 mg podawane domięśniowo) obserwowano wzrost wskaźnika BMD do wartości wyjściowych. Dłuższy okres stosowania produktu zmniejszał prędkość powrotu wskaźnika BMD do wartości wyjściowych.

Tabela 2. Średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BMD u dorosłych kobiet, w rozbiciu na poszczególne badane okolice szkieletu oraz poszczególne kohorty, po 5 latach leczenia medroksyprogesteronu octanem w dawce 150 mg domięśniowo i po 2 latach od zakończenia leczenia lub 7 po latach obserwacji (kontrola)

Punkt czasowy w trakcie badania	Kręgosłup		Całe biodro		Szyjka kości udowej	
	Medroksyprogesteronu octan	Kontrola	Medroksyprogesteronu octan	Kontrola	Medroksyprogesteronu octan	Kontrola
5 lat*	n=33 -5,38%	n=105 0,43%	n=21 -5,16%	n=65 0,19%	n=34 -6,12%	n=106 -0,27%
7 lat**	n=12 -3,13%	n=60 0,53%	n=7 -1,34%	n=39 0,94%	n=13 -5,38%	n=63 -0,11%

*Grupa terapeutyczna obejmowała kobiety, które otrzymywały medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez 5 lat, grupa kontrolna obejmowała kobiety, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej w tym samym okresie.

****Grupa terapeutyczna** obejmowała kobiety, które otrzymywały medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez 5 lat, a następnie były poddawane obserwacji przez 2 lata od zakończenia stosowania leku, grupa kontrolna obejmowała kobiety, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej przez ostatnie 7 lat.

Zmiany BMD u dziewcząt w okresie młodzieńczym (w wieku 12–18 lat)

Wyniki otwartego, nierandomizowanego badania klinicznego nad podawaniem medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo co 12 tygodni przez okres do 240 tygodni (4,6 lat), z kontynuacją obserwacji po zakończeniu leczenia) u dziewcząt w okresie młodzieńczym (12 - 18 lat) w celach antykoncepcyjnych wykazały, że stosowanie produktu wiąże się z istotnym zmniejszeniem wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych. Wśród pacjentek, które otrzymały ≥ 4 iniekcje/60 tygodni, średni spadek BMD w kręgosłupie lędźwiowym po 240 tygodniach (4,6 latach) wyniósł -2,1%; średnie sumaryczne spadki BMD dla bioder oraz główek kości udowych wyniosły, odpowiednio, -6,4% oraz -5,4%. Obserwacja po leczeniu, w oparciu o wartości średnie, wykazała, że BMD kręgosłupa lędźwiowego wróciło do wartości wyjściowych po około 1 roku, a BMD bioder po około 3 latach po przerwaniu leczenia. Należy jednak zauważyć, że duża liczba pacjentek przerwała udział w badaniu, w związku z czym wyniki te opierają się na małej liczbie pacjentek ($n = 71$ w tygodniu 60. oraz $n = 25$ w tygodniu 240. po przerwaniu leczenia). Natomiast nieporównywalna grupa nieleczonych pacjentek z wyjściowymi parametrami kostnymi innymi niż u pacjentek stosujących DMPA, wykazywała w 240. tygodniu średni wzrost BMD rzędu 6,4%, 1,7% oraz 1,9%, odpowiednio dla: kręgosłupa lędźwiowego, sumarycznie bioder oraz główek kości udowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W tabeli 1 przedstawiono parametry farmakokinetyczne MPA po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym DMPA.

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne MPA po jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym DMPA u zdrowych kobiet ($n = 42$)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (na dobę)	$C_{91 \text{ (min)}}$ (ng/ml)	AUC_{0-91} (ng·na dobę/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·na dobę/ml)	$t_{1/2}$ (na dobę)
Średnia	1,56	8,8	0,402	66,98	92,84	43
Min.	0,53	2,0	0,133	20,63	31,36	16
Maks.	3,08	80,0	0,733	139,79	162,29	114

$C_{\max}$ = maksymalne stężenie w surowicy; $T_{\max}$ = czas, po którym osiągnięte jest $C_{\max}$;

AUC_{0-91} = pole pod krzywą stężeń w okresie ponad 91 dni; $t_{1/2}$ = końcowy okres półtrwania;

1 nanogram = 10^3 pikogramów.

Charakterystyka ogólna

Wchłanianie

MPA dość szybko się wchłania z miejsca podania podskórnego do uzyskania stężenia terapeutycznego. Średni $T_{\max}$ występuje po około tygodniu od wstrzyknięcia produktu. Maksymalne stężenie MPA ($C_{\max}$) na ogół wynosi od 0,5 do 3,0 ng/ml, przy średnim $C_{\max}$ wynoszącym 1,5 ng/ml po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym.

Znaczenie miejsca podania

W celu dokonania oceny wpływu miejsca podania na zmiany stężenia MPA w czasie, DMPA podawano w okolicy przedniej powierzchni uda lub w okolicę brzucha. Stężenie minimalne MPA ($C_{\min}$; dzień 91) było podobne w przypadku obu miejsc podania, co sugeruje, że ich wybór nie wywiera niekorzystnego wpływu na skuteczność antykoncepcji.

Dystrybucja

MPA łączy się z białkami średnio w 86%. Przede wszystkim wiąże się z albuminami; nie stwierdza się wiązania MPA z SHBG.

Metabolizm

MPA jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez enzymy cytochromu P450. Jego metabolizm przede wszystkim obejmuje redukcję pierścienia A i (lub) łańcucha bocznego, utratę grupy acetylowej, hydroksylację w pozycjach 2-, 6- i 21 lub w kilku z tych pozycji, co prowadzi do powstania ponad 10 metabolitów.

Eliminacja

Stężenia reszkowe MPA pod koniec przerwy w kolejnych podaniach DMPA w postaci do wstrzykiwań podskórnych (3 miesiące) wynoszą na ogół poniżej 0,5 ng/ml, co odpowiada końcowemu okresowi półtrwania wynoszącemu około 40 dni po podaniu podskórnym. Większość metabolitów MPA jest wydalanych z moczem w postaci sprzężonej z glukuronianem. Jedynie niewielkie ilości są wydalone w postaci siarczanów.

Liniowość lub nieliniowość

Na podstawie danych dotyczących pojedynczej dawki nie stwierdzono nieliniowości stężenia w zakresie dawek od 50 do 150 mg po podaniu podskórnym. Wydaje się, że zależność pomiędzy AUC lub $C_{\min}$, a dawką podskórną MPA jest liniowa. Średnie $C_{\max}$ nie zmieniło się istotnie po zwiększeniu dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetyki i (lub) farmakodynamiki MPA po podaniu podskórnym DMPA w grupie badanych kobiet o zróżnicowanym pochodzeniu etnicznym. W oddzielnym badaniu oceniano farmakokinetykę i farmakodynamikę MPA u kobiet pochodzenia azjatyckiego.

Wpływ masy ciała

Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania produktu SAYANA PRESS na podstawie masy ciała. Wpływ masy ciała na farmakokinetykę MPA oceniano w podgrupie kobiet ($n = 42$, wskaźnik masy ciała [WMC, ang. *Body Mass Index (BMI)*] w zakresie od 18,2 do 46,0 kg/m²). Wartości AUC₀₋₉₁ MPA wynosiły 68,5, 74,8, i 61,8 ng na dobę/ml odpowiednio u kobiet z WMC w kategoriach ≤ 25 kg/m², >25 to ≤ 30 kg/m² i >30 kg/m². Średnie $C_{\max}$ MPA wynosiło 1,65 ng/ml u kobiet z WMC ≤ 25 kg/m², 1,76 ng/ml u kobiet z WMC >25 to ≤ 30 kg/m² i 1,40 ng/ml u kobiet z WMC > 30 kg/m². Zakres stężeń minimalnych ($C_{\min}$) i okresów półtrwania MPA był porównywalny pomiędzy trzema grupami wydzielonymi wg wartości wskaźnika WMC.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Z perspektywy farmakodynamicznej okres zahamowania owulacji zależy od utrzymania terapeutycznych stężeń MPA w całym okresie trzynastu tygodni przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie

wykazały szczególnego ryzyka związanego ze stosowaniem produktu u ludzi. Medroksyprogesteronu octan wykazał negatywny wpływ na reprodukcję u zwierząt i jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 3350
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Metionina
Powidon K 17
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny do ustalenia pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarty: 3 lata
Po otwarciu: natychmiast zużyć. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt SAYANA PRESS, w pojemniku jednodawkowym z 0,65 ml zawiesiny do wstrzykiwań. Pojemnik jednodawkowy w postaci wstrzykiwacza składającego się ze zbiornika LDPE i zamocowanej stalowej igły pokrytej silikonem. Opakowanie zawiera jeden pojemnik jednodawkowy w saszetce w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego użycia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania ostrych przedmiotów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18849

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

10.11.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2012