

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sayanaject 104 mg suspensie injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sayanaject recipient cu doză unică conține medroxiprogesteron acetat (MPA) 104 mg în 0,65 ml suspensie injectabilă.

Fiecare injector preumplut conține medroxiprogesteron acetat (MPA) 104 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Metilparahidroxibenzoat (E218) – 1,04 mg în 0,65 ml

Propilparahidroxibenzoat (E216) – 0,0975 mg în 0,65 ml

Sodiu – 2,47 mg la 0,65 ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

Suspensie omogenă de culoare albă până la aproape albă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Sayanaject este indicat pentru contracepția pe termen lung la femei. Fiecare injecție subcutanată previne ovulația și generează contracepție timp de cel puțin 13 săptămâni (+/- 1 săptămână). Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că revenirea la starea de fertilitate (ovulație) poate fi întârziată timp de până la un an (vezi pct. 4.4).

Întrucât la femeile de toate vârstele care utilizează Sayanaject pe termen lung (vezi pct. 4.4) poate surveni pierderea de densitate minerală osoasă (DMO), înainte de administrarea Sayanaject trebuie efectuată o evaluare a raportului risc/beneficiu care să ia în considerare scăderea DMO care survine în timpul sarcinii și/sau alăptării.

Utilizarea la adolescente (12-18 ani)

La adolescente, utilizarea Sayanaject este indicată numai atunci când alte metode contraceptive sunt considerate nepotrivite sau inacceptabile din cauza efectelor necunoscute pe termen lung de pierdere osoasă asociată cu utilizarea Sayanaject în timpul perioadei vitale de acumulare de masă osoasă (vezi pct. 4.4).

Sayanaject nu a fost studiat la femeile cu vârsta sub 18 ani, dar la această grupă de pacienți sunt disponibile date pentru administrarea intramusculară a acetatului de medrohidroxiprogesteron sub forma farmaceutică de tip depozit (DMPA – i.m.) 150 mg.

## 4.2 Doze și mod de administrare

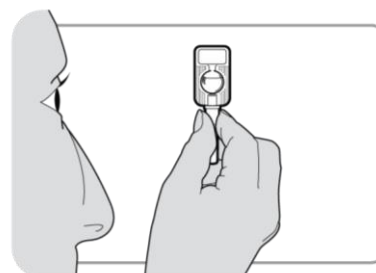
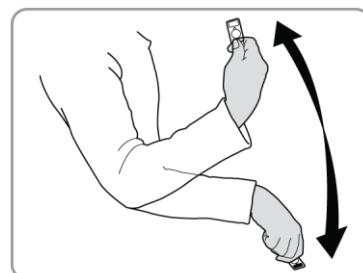
Sayanaject poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății (HCP) sau atunci când HCP consideră adecvat, poate fi autoinjectat de către pacient, procedura fiind urmată de o supraveghere medicală, după cum este necesar, în conformitate cu recomandările clinice locale.

Administrarea Sayanaject trebuie inițiată sub supravegherea unui specialist din domeniul sănătății (HCP). După o instruire adecvată în tehnica de injectare și în programul de administrare, pacienții se pot autoinjecta cu Sayanaject în cazul în care HCP stabilește că este adecvat și cu monitorizarea medicală după cum este necesar.

Recipientul cu doză unică de Sayanaject trebuie să fie la temperatura camerei. Trebuie agitat ferm imediat înainte de utilizare, pentru a vă asigura că doza care se administrează reprezintă o suspensie uniformă. Conținutul este complet sigilat în interiorul rezervorului injectorului. Injectorul trebuie activat înainte de utilizare. Procesul de activare perforază un sigiliu intern, astfel încât medicamentul poate ieși prin ac la strângerea rezervorului. Lichidul nu umple complet rezervorul. Există o mică bulă de aer deasupra lichidului. Doza este administrată sub formă de injecție subcutanată (s.c.) în partea anterioară a coapsei sau în abdomen. La administrarea injecției, injectorul trebuie utilizat cu acul în jos. Acest lucru garantează administrarea întregii doze de lichid prin ac. **Medicamentul trebuie injectat încet, timp de 5 - 7 secunde.**

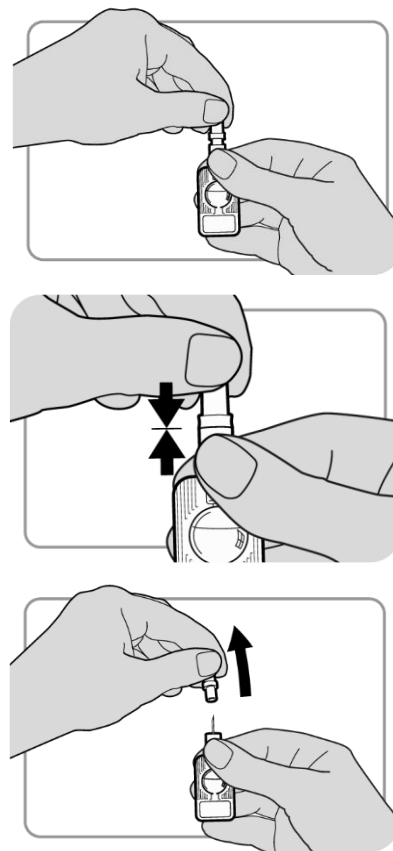
### Amestecarea medicamentului

- Se asigură faptul că recipientul cu doză unică de Sayanaject este la **temperatura camerei**.
- Se ține ferm injectorul de conector.
- Se agită ferm injectorul, timp de 30 de secunde, pentru a omogeniza bine medicamentul.
  
- Se verifică injectorul. Lichidul conținut trebuie să aibă culoarea albă până la aproape albă și trebuie să fie uniform. Dacă se observă probleme, se aruncă injectorul și se utilizează unul nou.
- Dacă se observă scurgeri de lichid din vreo parte sau orice altă problemă, se aruncă injectorul și se utilizează unul nou.
- Dacă există o întârziere între etapa de omogenizare a medicamentului și trecerea la pașii următori, se repetă procedura de amestecare, conform indicațiilor de mai sus.



### Activarea injectorului

- Cu o mână se ține injectorul ferm de conector, asigurându-se faptul că protecția acului este orientată în sus. Nu se strânge rezervorul.
- Se ține protecția acului cu cealaltă mână.
- Se împinge protecția acului spre conector. Se continuă împingerea fermă până când se închide spațiul dintre protecția acului și conector. Injectorul este acum activat.
- Se trage de protecția acului pentru a o scoate de pe ac și se aruncă.



Vă rugăm să consultați secțiunea **Instrucțiuni de utilizare** din Prospect pentru **instrucțiuni detaliate** privind modul de pregătire și injectare.

### Adulți

*Prima injecție:* Pentru a asigura contracepția la primul ciclu de utilizare, în primele cinci zile de ciclu menstrual normal trebuie administrată subcutanat o injecție cu 104 mg. Dacă injecția se efectuează conform acestor instrucțiuni, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

*Dozele ulterioare:* Cea de-a doua injecție și injecțiile ulterioare trebuie administrate la intervale de 13 săptămâni, atât timp cât injecția nu este administrată mai târziu de șapte zile după această dată, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare (de exemplu, de tip barieră). Dacă, din orice motiv, intervalul de la injecția precedentă este mai mare de 14 săptămâni (13 săptămâni plus 7 zile), atunci trebuie exclusă existența unei sarcini înainte de administrarea următoarei injecții. Eficacitatea Sayanaject depinde de respectarea schemei de dozaj recomandată privind administrarea.

Femeile ar trebui reevaluate periodic din punct de vedere clinic, cel puțin în fiecare an, pentru a determina dacă Sayanaject este în continuare cea mai bună opțiune pentru ele.

*După naștere:* Dacă pacienta nu alăptează, injecția trebuie administrată în termen de 5 zile după naștere (pentru a crește garanția că pacienta nu este gravidă). Dacă injecția se va administra în orice alt moment, atunci trebuie exclusă existența unei sarcini.

Dacă pacienta alăptează, injecția nu trebuie administrată mai devreme de șase săptămâni după naștere, atunci când sistemul de enzime al nou-născutului este mai dezvoltat (vezi pct. 4.6).

Există dovezi privind faptul că femeile cărora li s-a prescris Sayanaject în perioada puerperală imediată se pot confrunta cu hemoragie prelungită și abundentă. Din cauza acestui lucru, medicamentul trebuie utilizat cu atenție în perioada puerperală. Femeile care iau în considerare

utilizarea medicamentului imediat după naștere sau avort trebuie informate că riscul de hemoragie abundentă sau prelungită poate fi crescut. Medicii sunt atenționați că la pacienta care nu alăptează, după naștere, ovulația poate surveni chiar din săptămâna 4.

*Trecerea de la utilizarea altor metode contraceptive:* La trecerea de la utilizarea altor metode contraceptive, Sayanaject trebuie administrată într-o manieră care să asigure acoperirea contraceptivă continuă pe baza mecanismului de acțiune al ambelor metode (de exemplu, pacientele care trec de la utilizarea contraceptivelor administrate pe cale orală trebuie să-și administreze prima injecție de Sayanaject în termen de 7 zile după ultimul lor medicament contraceptiv activ).

*Insuficiență hepatică:* Nu se cunoaște efectul bolii hepatice asupra farmacocineticii Sayanaject. Având în vedere că Sayanaject se elimină în cantități mari pe cale hepatică, acesta poate fi slab metabolizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

*Insuficiență renală:* Nu se cunoaște efectul bolii renale asupra farmacocineticii Sayanaject. Nu este necesară ajustarea dozei la femeile cu insuficiență renală întrucât Sayanaject se elimină aproape exclusiv prin metabolizare hepatică.

#### Copii și adolescenți

Sayanaject nu este indicat înainte de menarhă (vezi pct. 4.1). Datele de la femeile adolescente (12-18 ani) sunt disponibile pentru administrarea intramusculară a MPA (vezi pct. 4.4 și 5.1). În afara riscului privind pierderea de DMO, se preconizează că siguranța și eficacitatea Sayanaject sunt identice pentru adolescentele după menarhă și femeile adulte.

### **4.3 Contraindicații**

Acetatul de medroxiprogesteron este contraindicat:

- la pacientele cu o hipersensibilitate cunoscută la MPA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- dacă sarcina este diagnosticată sau suspectată;
- la femeile cu malignitate diagnosticată sau suspectată la nivelul sânilor sau al organelor genitale.
- la pacientele cu hemoragie vaginală nedagnosticată;
- la pacientele cu insuficiență hepatică severă;
- la pacientele cu boală osoasă metabolică;
- la pacientele cu boală tromboembolică activă și la pacientele cu antecedente recente sau mai vechi de boală cerebrovasculară.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Atenționări:

##### *Pierderea de densitate minerală osoasă:*

Utilizarea acetatului de medrohidroxiprogesteron sub forma farmaceutică de tip depozit cu administrare subcutanată (DMPA-SC) reduce concentrațiile plasmatice de estrogen și este asociată cu pierderea semnificativă de DMO din cauza efectului cunoscut al deficienței de estrogen asupra sistemului de remodelare osoasă. Pierderea osoasă este mai mare pe măsură ce crește durata de utilizare, dar DMO pare să crească după întreruperea administrării DMPA-SC și creșterea producției de estrogen ovarian.

Această pierdere de DMO reprezintă o preocupare îndeosebi în timpul adolescenței și perioadei inițiale a vieții adulte, o perioadă vitală de acumulare osoasă. Nu se cunoaște dacă utilizarea DMPA-SC de către femeile mai tinere va reduce masa osoasă maximă atinsă și va crește riscul de fractură pe parcursul vieții, de exemplu după menopauză.

Un studiu de evaluare a efectelor DMO ale DMPA-i.m. (Depo-Provera) la femeile adolescente a demonstrat că utilizarea acestuia a fost asociată cu o reducere semnificativă statistic a DMO de la înrolarea în studiu. După întreruperea DMPA-i.m. la adolescente, revenirea mediei DMO la valorile de

la înrolarea în studiu a necesitat 1,2 ani la nivelul coloanei vertebrale lombare, 4,6 ani la nivelul șoldului integral și 4,6 ani la nivelul colului femural (vezi pct. 5.1). Totuși, la unele participante, DMO nu a revenit complet la valorile de la înrolarea în studiu în timpul perioadei de urmărire, iar rezultatele pe termen lung nu sunt cunoscute la acest grup. Sayanaject poate fi utilizat la adolescente, dar numai după discutarea cu pacientele a altor metode contraceptive și considerarea acestora drept nepotrivite sau inacceptabile.

Un amplu studiu observațional efectuat la utilizatoarele de contraceptive, predominant adulte, a demonstrat că utilizarea DMPA-i.m. nu a crescut riscul de fracturi osoase. Este important faptul că acest studiu nu a putut determina dacă utilizarea de DMPA are un efect asupra ratei de fracturi pe parcursul vieții. (vezi pct. 5.1 – Relația dintre incidența fracturii și utilizarea DMPA-i.m. de către femeile aflate la vârsta fertilă).

La femeile de toate vârstele, care doresc să continue utilizarea timp de mai mult de 2 ani, trebuie efectuată reevaluarea cu atenție a riscurilor și beneficiilor. Înainte de utilizarea Sayanaject, trebuie luate în considerare alte metode contraceptive, în special la femeile cu factori de risc semnificativi ai stilului de viață și/sau medicali.

Factorii de risc semnificativi pentru osteoporoză includ:

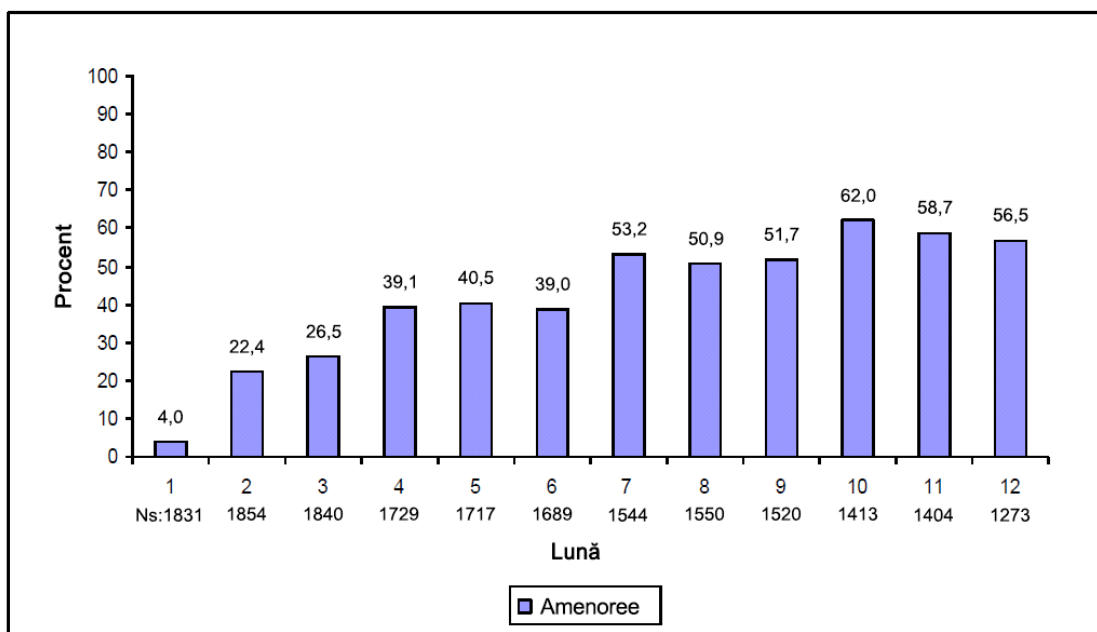
- Abuzul de alcool și/sau consumul de tutun;
- Utilizarea cronică de medicamente care pot reduce masa osoasă, de exemplu, anticonvulsivante sau corticosteroizi;
- Indexul scăzut al masei osoase sau tulburare de alimentație, de exemplu, anorexia nervoasă sau bulimie;
- Fractură inferioară în antecedente;
- Antecedente familiale de osteoporoză.

Pentru informații suplimentare privind modificările DMO la femeile adulte și adolescente vezi pct. 5.1. Aportul adecvat de calciu și vitamina D, indiferent dacă se face în cadrul regimului alimentar sau din suplimente, este important pentru sănătatea oaselor la femeile de toate vârstele.

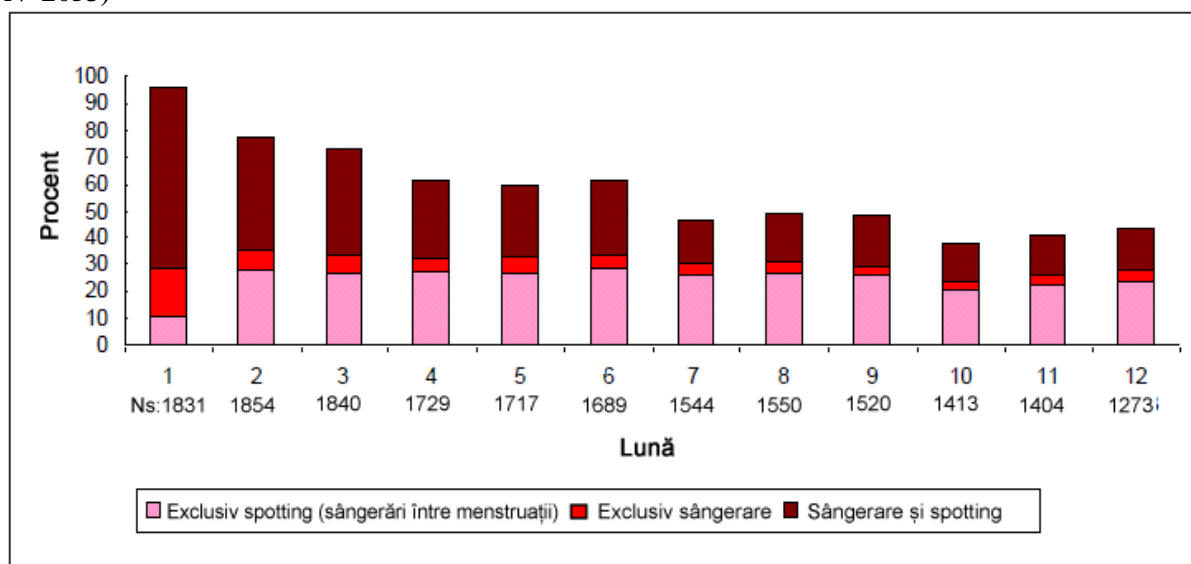
#### *Deregări menstruale:*

Majoritatea femeilor care utilizează injecția subcutanată cu DMPA s-a confruntat cu modificarea tiparelor de sângerare menstruală. Pacientele trebuie informate în mod adecvat privind probabilitatea dereglărilor menstruale și potențiala întârziere a ovulației. Deși femeile au continuat să utilizeze injecția subcutanată cu DMPA, tot mai puține s-au confruntat cu sângerări neregulate și un număr mai mare s-a confruntat cu amenoreea. După administrarea celei de-a patra doze, 39% dintre femei s-au confruntat cu amenoreea în timpul celei de-a șasea luni. În timpul celei de-a douăsprezecea luni, 56,5% dintre femei s-au confruntat cu amenoreea. Modificările tiparelor menstruale din cadrul celor trei studii clinice privind contracepția sunt prezentate în Figurile 1 și 2. Figura 1 indică creșterea procentului de femei care s-au confruntat cu amenoreea în decursul celor 12 luni de studiu. Figura 2 prezintă procentul de femei care s-au confruntat numai cu spotting (sângerare între ciclurile menstruale), numai cu sângerare și spotting în decursul aceleiași perioade de timp. În plus la amenoree, tiparele modificate de sângerare au inclus sângerarea intermenstruală, menoragia și metroragia. Dacă sângerarea asociată cu injecția subcutanată cu DMPA persistă sau este severă, trebuie instituite investigația sau tratamentul adecvate.

**Figura 1. Procentul de femei tratate în cadrul studiilor privind contracepția efectuată cu injecție subcutanată cu DMPA, cu amenoree, per luna de 30 de zile (Populația ITT, N=2053)**



**Figura 2. Procentul de femei tratate în cadrul studiilor privind contracepția efectuate cu injecție subcutanată cu DMPA, cu sângerare și/sau spotting, per luna de 30 de zile (Populația ITT, N=2053)**



*Riscuri de cancer:*

Monitorizarea pe termen lung controlată în funcție de cazuri a utilizatorilor de DMPA administrat pe cale i.m., 150 mg, nu a revelat un risc general crescut de cancer ovarian, hepatic sau cervical și un efect protector prelungit de reducere a riscului de cancer endometrial la populația de utilizatoare.

Cancerul mamar este rar în rândul femeilor cu vârste sub 40 de ani indiferent dacă utilizează sau nu contraceptive hormonale.

Rezultatele din câteva studii epidemiologice sugerează o diferență mică a riscului de contractare a bolii la utilizatoarele actuale sau recente în comparație cu non-utilizatoarele. Orice risc suplimentar la utilizatoarele actuale și recente de DMPA este mic comparativ cu riscul general de cancer mamar, în special la femeile tinere (vezi mai jos) și nu este evidentiat după 10 ani de la ultima utilizare. Durata utilizării nu pare să fie importantă.

## Număr posibil de cazuri suplimentare de cancer mamar diagnosticat până la 10 ani după întreruperea administrării progestogenilor injectabili\*

Vârsta la ultima utilizare a DMPA	Număr de cazuri la 10000 de femei care nu au utilizat medicamentul niciodată	Cazuri suplimentare posibile la fiecare 10000 de utilizatoare de DMPA
20	Mai puțin de 1	Mult mai mic de 1
30	44	2-3
40	160	10

\*pe baza utilizării timp de 5 ani”

### *Tulburări tromboembolice*

Deși MPA nu a fost asociat ca și cauză cu inducerea tulburărilor trombotice sau tromboembolice, niciunei paciente care dezvoltă un astfel de eveniment, de exemplu, embolism pulmonar, boală cerebrovasculară sau tromboză retiniană sau tromboză venoasă profundă, în timpul tratamentului cu Sayanaject, nu trebuie să i se readministreze medicamentul. Femeile cu antecedente de tulburări tromboembolice nu au fost evaluate în cadrul studiilor clinice și nu sunt disponibile informații care ar susține siguranța utilizării Sayanaject la această grupă de paciente.

### *Anafilaxia și reacția anafilactoidă*

În cazul în care survine o reacție anafilactică, trebuie instituit un tratament adecvat. Reacțiile anafilactice grave necesită tratament medical de urgență.

### *Tulburări oculare*

Medicamentul nu trebuie readministrat dacă în urma examinării există o pierdere parțială sau completă a vederii sau dacă există un debut brusc al proptozei, diplopiei sau migrenei. Dacă examinarea indică papiledemul sau leziunile vasculare retiniene, medicamentul nu trebuie readministrat.

## Precauții

### *Modificări ale greutății*

Modificările de greutate sunt frecvente, dar imprevizibile. În studiile de fază 3, greutatea corporală a fost urmărită timp de 12 luni. Jumătate (50%) dintre femei au rămas în intervalul de 2,2 kg față de greutatea lor inițială. 12% dintre femei au pierdut în greutate mai mult de 2,2 kg, iar 38% dintre femei au câștigat mai mult de 2,3 kg.

### *Retenția de lichide*

Există evidențe privind faptul că progestogenii pot cauza un anumit grad de retenție de lichide, și, ca urmare, trebuie manifestată precauție la tratarea oricărei paciente cu o afecțiune medicală pre-existentă care poate fi afectată negativ de retenția de lichide.

### *Revenirea ovulației*

În urma administrării unei singure doze de injecție subcutanată cu DMPA, rata cumulată de revenire la ovulație, așa cum a fost măsurată prin concentrația plasmatică de progesteron, a fost de 97,4% (38/39 paciente) în interval de un an după administrare. După 14 săptămâni în care nu s-a administrat medicamentul, cea mai mică perioadă de revenire la ovulație a fost de o săptămână, iar perioada medie până la ovulație a fost de 30 de săptămâni. Femeile trebuie informate cu privire la faptul că există un potențial de întârziere a revenirii la ovulație ca urmare a utilizării metodei, indiferent de durata utilizării. Cu toate acestea, se admite faptul că amenoreea și/sau menstruația neregulată la întreruperea contracepției hormonale poate fi cauzată de afecțiuni subiacente asociate cu dereglările menstruale, în special cu sindromul de ovar polichistic.

### *Tulburări psihice*

Starea depresivă și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării de contraceptive hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportamentul suicidar și sinucidere. Femeile trebuie sfătuite să contacteze medicul în cazul

modificărilor de dispoziție și al simptomelor de depresie, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

#### *Protecția împotriva infecțiilor cu transmitere sexuală*

Femeile trebuie informate că Sayanaject nu protejează împotriva infecțiilor cu transmitere sexuală (ITS), inclusiv împotriva infecției HIV (SIDA), dar, în egală măsură, injecția cu DMPA este sterilă și, la utilizarea conformă cu instrucțiunile, nu le va expune la ITS. Practicile sexuale mai sigure, inclusiv utilizarea corectă și constantă a prezervativelor, reduc transmiterea ITS, inclusiv HIV, prin contact sexual.

Avantajele opțiunilor contraceptive și riscurile asociate trebuie evaluate individual pentru fiecare femeie.

#### *Carbhidrați/metabolism*

Unele paciente cărora li se administrează progestogeni pot prezenta o scădere a toleranței la glucoză. Pacientele diabetice trebuie ținute sub observație cu atenție pe durata administrării unui astfel de tratament.

#### *Funcția hepatică*

Dacă femeile cărora li se administrează Sayanaject dezvoltă icter, trebuie luată în considerare întreruperea readministrării medicamentului (vezi pct. 4.3).

#### *Hipertensiunea și tulburările lipidice*

Evidențe limitate sugerează că există un mic risc crescut de evenimente cardiovasculare în rândul femeilor cu hipertensiune arterială sau tulburări lipidice care au utilizat numai progestogen injectabil. Dacă în timpul tratamentului cu Sayanaject apare hipertensiunea arterială și/sau dacă creșterea tensiunii arteriale nu poate fi controlată adecvat cu ajutorul medicamentelor antihipertensive, tratamentul cu Sayanaject trebuie întrerupt. Factorii de risc suplimentari pentru tulburările arteriale trombotice includ: hipertensiunea arterială, fumatul, vârsta, tulburările lipidice, migrena, obezitatea, antecedentele familiale pozitive, afecțiunile de valvă cardiacă, fibrilația atrială.

Sayanaject trebuie utilizat cu atenție la pacientele cu unul sau mai mulți dintre acești factori de risc.

#### *Alte afecțiuni*

În timpul sarcinii și utilizării de steroizi sexuali s-au raportat următoarele afecțiuni, dar nu s-a stabilit o asocieră cu utilizarea de progestogeni: icter și/sau prurit aferent colestazei; formarea de calculi biliari; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom uremic hemolitic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierdere a auzului legată de otoscleroză.

Dacă este prezentă oricare dintre afecțiunile/factorii de risc, beneficiile utilizării Sayanaject trebuie evaluate în comparație cu posibilele riscuri menționate pentru fiecare femeie în parte și discutate cu femeia înainte de a decide utilizarea acestui medicament. În eventualitatea agravării, exacerbării sau primei apariții a acestor afecțiuni sau factori de risc, medicul trebuie să decidă dacă utilizarea Sayanaject trebuie întreruptă.

#### *Analize de laborator*

La transmiterea probelor relevante, medicul anatomopatolog trebuie informat cu privire la tratamentul cu progestogen. Medicul trebuie informat că anumite teste endocrine și ale funcției hepatice și componentele sangvine pot fi afectate de tratamentul cu progestogen:

- a) Concentrațiile plasmatice și urinare ale steroizilor sunt scăzute (de exemplu, progesteron, estradiol, pregnandiol, testosteron, cortizol).
- b) Concentrațiile plasmatice și urinare ale gonadotropinei sunt scăzute (de exemplu, LH, FSH).
- c) Concentrațiile globulinei de legare a hormonilor sexuali (sex-hormone-binding-globulin, SHBG) sunt scăzute.



#### *Informații importante despre excipienți*

Întrucât acest medicament conține metilparahidroxibenzoat (E218) și propilparahidroxibenzoat (E216), acesta poate cauza reacții alergice (posibil întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 104 mg/0,65 ml, adică, este practic „fără sodiu”.

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Sayanaject.

S-au raportat rar interacțiuni cu alte tratamente medicale (inclusiv anticoagulate orale), dar nu s-a determinat relația de cauzalitate. Posibilitatea de interacțiuni trebuie luată în considerare la pacienții cărora li se administrează tratamente concomitente cu alte medicamente.

*In vitro*, AMP este metabolizat în principal prin hidroxilarea cu ajutorul CYP3A4. Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea medicament-medicament care să evalueze efectele clinice ale inductorilor sau inhibitorilor CYP3A4 asupra AMP și, prin urmare, nu se cunosc efectele clinice ale inductorilor sau inhibitorilor CYP3A4 asupra AMP.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Fertilitatea*

Sayanaject este indicat pentru prevenția sarcinii.

Femeile se pot confrunta cu o întârziere a revenirii la fertilitate (concepție) după întreruperea administrării Sayanaject (vezi pct. 4.4).

##### *Sarcina*

Sayanaject este contraindicat la femeile gravide. Unele rapoarte sugerează o asociere între expunerea intrauterină la medicamentele progestaționale în primul trimestru de sarcină și anomaliiile genitale la feții masculini și feminini. Dacă în timpul sarcinii se utilizează Sayanaject sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul utilizării acestui medicament, pacienta trebuie avertizată cu privire la potențialul pericol pentru făt.

Un studiu a descoperit că nou-născuții din sarcini accidentale care au survenit la 1 până la 2 luni după injectarea de DMPA-i.m. (150 mg) au fost expuși unui risc crescut de greutate mică la naștere, aceasta fiind asociată cu un risc crescut de deces neonatal. Cu toate acestea, riscul general, din acest punct de vedere, este foarte scăzut deoarece sunt puțin frecvente sarcinile în timpul administrării DMPA-i.m. (150 mg).

Copiii expuși in utero la AMP și urmăriți pe perioada adolescenței nu au prezentat reacții adverse asupra stării lor de sănătate inclusiv asupra dezvoltării lor fizice, intelectuale, sexuale sau sociale.

##### *Alăptarea*

În laptele mamelor cărora li se administrează MPA s-au detectat cantități mici de medicament. La mamele care alăptează, tratate cu DMPA-i.m. (150 mg), compoziția, calitatea și cantitatea laptelui nu au fost afectate negativ. Nou-născuții și sugarii expuși la MPA au fost urmăriți pentru detectarea efectelor asupra dezvoltării și comportamentului până la pubertate. Nu s-a observat niciun efect advers. Cu toate acestea, din cauza limitărilor datelor privind efectele MPA la sugarii alăptați cu vârste mai mici de șase săptămâni, Sayanaject nu trebuie administrat mai devreme de șase săptămâni după naștere, atunci când sistemul enzimatic al sugarului este mai dezvoltat.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Sayanaject nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Evenimente observate în cadrul studiilor clinice:

În tabelul de mai jos este prezentată o listă de reacții adverse la medicament, cu frecvența bazată pe datele privind toate tipurile de cauzalitate, obținute din studiile clinice la care au participat 2053 femei cărora li s-au administrat injecții subcutanate cu DMPA pentru contracepție. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (>5%) au fost cefalee (8,9%), metroragie (7,1%), creștere în greutate (6,9%), amenoree (6,3%) și reacții la locul injectării (de orice tip, 6,1%).

Reacțiile adverse sunt enumerate conform următoarelor categorii. Acestea sunt după cum urmează:

Foarte frecvente (≥1/10)

Frecvente (≥1/100 și <1/10)

Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)

Rare (≥1/10000 și <1/1000)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Evenimente observate în cadrul supravegherii după punerea pe piață:

În plus, reacțiile adverse cu semnificație medicală obținute din datele supravegherii după punerea pe piață pentru utilizarea DMPA injectabil (i.m. sau s.c.) sunt incluse, de asemenea, în lista de mai jos:

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				Cancer mamar (vezi pct. 4.4)	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate la medicament (vezi pct. 4.4)		Reacție anafilactică, reacție anafilactoidă, angioedem (vezi pct. 4.4)
Tulburări de metabolice și de nutriție			Retenție de lichide (vezi pct. 4.4), apetit alimentar crescut, apetit alimentar scăzut		
Tulburări psihice		Depresie insomnie, anxietate, tulburări afective, iritabilitate, libido scăzut	Nervozitate, tulburări emoționale, anorgasmie		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală, cefalee	Migrenă, somniațență		Crize convulsive
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij		
Tulburări cardiace			Tahicardie		
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4), vene varicoase, bufeuri		Embolism pulmonar, embolism și tromboză (vezi pct. 4.4), tromboflebită
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală, greață	Distensie abdominală		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare					Icter, funcție hepatică anormală (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	Alopecie, hirsutism, dermatită, echimoze, cloasmă, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie	Lipodistrofie dobândită	Striații cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate, dureri la nivelul extremităților	Artralgie, spasme musculare		Osteoporoză, fracturi osteoporotice
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menometroragie, metroragie, menoragie (vezi pct. 4.4), dismenoree, amenoree, vaginită, durere mamară	Chist ovarian, hemoragie uterină (sângerări neregulate, creștere a fluxului menstrual, scăderea fluxului menstrual), secreție vaginală, dispareunie, galactoree, durere pelviană, uscăciune vulvovaginală, sindrom premenstrual, sensibilitate mamară, mărirea sânilor		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, reacții la locul de injectare, atrofie/identitații/adâncituri persistente la locul de injectare, nodul/tumefiere la locul de injectare, durere/sensibilitate la locul de injectare	Febră cu valori mari	Astenie, Modificări de culoare la locul injectării	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (vezi pct. 4.4), frotiu cervical anormal	Scădere a densității osoase (vezi pct. 4.4), toleranță scăzută la glucoză (vezi pct. 4.4), valori anormale ale enzimelor hepatice	Scădere în greutate (vezi pct. 4.4)	

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Nu sunt necesare alte măsuri decât cele referitoare la încetarea tratamentului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progestogeni, codul ATC: G03AC06

MPA este un analog al 17  $\alpha$ -hidroxiprogesteronului cu efecte anti-estrogenice, anti-androgenice și anti-gonadotrofile.

Administrarea subcutanată a DMPA inhibă secreția de gonadotropine care, în schimb, previne maturarea foliculară și ovulația și cauzează îngroșarea mucusului cervical care inhibă pătrunderea spermei la nivelul uterului. Aceste acțiuni generează efectul său contraceptiv.

### Modificări DMO la femeile adulte

Un studiu care a comparat modificările DMO la femeile care utilizează DMPA-SC cu femeile care utilizează DMPA-i.m. a indicat pierderi de DMO similare între cele două grupuri la doi ani după tratament. Modificarea medie procentuală a DMO în cadrul grupului tratat cu DMPA-SC este prezentată în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Modificarea medie procentuală a DMO (cu 95% Intervale de Încredere) de la intrarea în studiu, la femeile adulte care utilizează DMPA-SC, în funcție de zona osoasă**

Durata de tratament în cadrul studiului	Coloana vertebrală lombară		Șold integral		Col femural	
	N	Modificare medie % (ÎÎ 95%)	N	Modificare medie % (ÎÎ 95%)	N	Modificare medie % (ÎÎ 95%)
1 an	166	-2,7 (-3,1 până la -2,3)	166	-1,7 (-2,1 până la -1,3)	166	-1,9 (-2,5 până la -1,4)
2 ani	106	- 4,1 (-4,6 până la -3,5)	106	-3,5 (-4,2 până la -2,7)	106	-3,5 (-4,3 până la -2,6)

ÎÎ = Interval de Încredere

În cadrul unui alt studiu clinic controlat, femeile adulte care au utilizat DMPA-i.m. timp de până la 5 ani au prezentat scăderi medii ale DMO la nivelul coloanei vertebrale și șoldului de 5-6% în comparație cu grupul de control care nu a prezentat nicio modificare semnificativă a DMO. Scăderea DMO a fost mai pronunțată în timpul primilor doi ani de utilizare, cu reduceri mai mici în anii următori. S-au observat modificări medii ale DMO la nivelul coloanei vertebrale de -2,9%, -4,1%, -4,9%, -4,9% și -5,4% după 1, 2, 3, 4 și, respectiv, 5 ani. Scăderile medii ale DMO la nivelul șoldului integral și colului femural au fost similare. Vă rugăm să consultați tabelul 2 pentru detalii suplimentare.

După încetarea DMPA-i.m., DMO a crescut în timpul perioadei de după tratament, către valorile de la intrarea în studiu. Un tratament pe o perioadă mai îndelungată a fost asociat cu o rată mai scăzută de recuperare a DMO.

În cadrul aceluiași studiu clinic, un număr limitat de femei care au utilizat DMPA-i.m. timp de 5 ani au fost urmărite timp de 2 ani după întreruperea utilizării de DMPA-i.m. DMO a crescut către valorile de la intrarea în studiu în timpul perioadei de 2 ani după tratament. La doi ani după întreruperea injecțiilor cu DMPA, media DMO a crescut la nivelul tuturor celor 3 zone ale scheletului, dar au rămas deficitare (vezi tabelul 2 mai jos).

**Tabelul 2. Modificarea medie procentuală a DMO (cu 95% Intervale de Încredere) de la intrarea în studiu, la femeile adulte, în funcție de zona osoasă și cohortă, după 5 ani de tratament cu DMPA-i.m. și la 2 ani după tratament sau 7 ani de observare (control)**

Durata de tratament în cadrul studiului	Coloana vertebrală		Șold integral		Col femural	
	DMPA	Control	DMPA	Control	DMPA	Control
<b>5 ani*</b>						
n	33	105	21	65	34	106
Media	-5,4%	0,4%	-5,2%	0,2%	-6,1%	-0,3%
(DS)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95% Î	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
<b>7 ani**</b>						
n	12	60	7	39	13	63
Media	-3,1%	0,5%	-1,3%	0,9%	-5,4%	-0,1%
(DS)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95% Î	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

\*Grupul de tratament a constat din femeile cărora li s-a administrat DMPA-i.m. timp de 5 ani, iar grupul de control a constat din femeile care în această perioadă de timp nu au utilizat contraceptive hormonale.

\*\* Grupul de tratament a constat din femeile cărora li s-a administrat DMPA-i.m. timp de 5 ani și care au fost urmărite timp de 2 ani după utilizare, iar grupul de control a constat din femeile care nu au utilizat contraceptive hormonale timp de 7 ani.

DS = Deviația Standard

Î = Interval de Încredere

#### Modificări DMO la femeile adolescente (12-18 ani)

Rezultatele unui studiu clinic deschis, nerandomizat, efectuat cu medroxiprogesteron acetat injectabil (150 mg, administrat i.m. la fiecare 12 săptămâni, timp de până la 240 săptămâni (4,6 ani), urmate de măsurători după tratament) la femeile adolescente (12-18 ani) au indicat, de asemenea, că utilizarea medroxiprogesteron acetatului pe cale i.m. a fost asociată cu o scădere semnificativă a DMO de la intrarea în studiu. La subiecții cărora li s-a administrat  $\geq 4$  injecții/perioadă de 60 de săptămâni, scăderea medie a DMO la nivelul coloanei vertebrale a fost - 2,1 % după 240 de săptămâni (4,6 ani); scăderile medii la nivelul șoldului integral și colului femural au fost - 6,4 % și -5,4 %. Vezi tabelul 3. În opoziție, o cohortă necomparabilă de subiecți nesimilari, netratați, cu parametri osoși inițiali diferiți față de utilizatorii DAMP, a indicat creșteri medii ale DMO la 240 de săptămâni de 6,4%, 1,7% și 1,9% pentru coloana vertebrală femurală, șold integral și col femural.

**Tabelul 3. Modificarea medie procentuală a DMO (cu 95% Intervale de Încredere) de la intrarea în studiu, la adolescente cărora li s-au administrat  $\geq 4$  injecții într-o perioadă de 60 săptămâni, în funcție de zona osoasă**

Durata tratamentului	DMPA-i.m.	
	Nr.	Modificare medie %
<b>DMO șold integral</b>		
Săptămâna 60 (1,2 ani)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Săptămâna 120 (2,3 ani)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Săptămâna 180 (3,5 ani)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Săptămâna 240 (4,6 ani)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
<b>DMO col femural</b>		
Săptămâna 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Săptămâna 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Săptămâna 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Săptămâna 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
<b>DMO coloana vertebrală lombară</b>		
Săptămâna 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Săptămâna 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Săptămâna 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Săptămâna 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

Î = Interval de Încredere

Urmărirea după tratament a adolescentelor participante din cadrul aceluiași studiu, cărora li s-a administrat cel puțin 1 injecție cu DMPA și la care s-a efectuat cel puțin 1 măsurare de urmărire a DMO după întreruperea utilizării DMPA-i.m., este prezentată în tabelul 4. Numărul median de injecții administrate la această cohortă în timpul fazei de tratament a fost de 9. În momentul injecției finale cu DMPA, modificările procentuale ale DMO față de intrarea în studiu au fost la această cohortă de -2,7%, -4,1% și -3,9% la nivelul coloanei vertebrale, șoldului integral și respectiv colului femural. În timp, aceste deficite medii ale DMO s-au recuperat până la valoarea de la intrarea în studiu după ce DMPA-i.m. a fost întrerupt. Recuperarea până la valoarea de la intrarea în studiu a necesitat 1,2 ani la nivelul coloanei vertebrale, 4,6 ani la nivelul șoldului integral și 4,6 ani la nivelul colului femural. Cu toate acestea, este important să se rețină că un număr mare de subiecți au întrerupt studiul, de aceea, aceste rezultate se bazează pe un număr mic de subiecți și unii subiecți încă au avut deficit la nivelul șoldului integral după 240 de săptămâni. Durata mai mare a tratamentului și fumatul s-au asociat cu o recuperare mai lentă. Vezi tabelul 4 de mai jos.

**Tabelul 4. Modificări procentuale medii ale DMO (cu 95% Intervale de Încredere) de la intrarea în studiu la adolescente după întreruperea DMPA**

Săptămâna după întreruperea DMPA	Nr	Număr mediu de injecții	Modificare medie % (ES) față de intrarea în studiu până la terminarea tratamentului	95% Î	Modificare medie % (ES) față de intrarea în studiu până la vizita post-DMPA	95% Î
<b>DMO șold integral</b>						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
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>DMO col femural</b>						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	
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>DMO coloana vertebrală lombară</b>						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	N/A	
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]

ES = Eroare Standard

Î = Interval de Încredere

Relația dintre incidența fracturii și utilizarea DMPA-i.m. (150 mg) de către femeile aflate la vârsta fertilă

Un amplu studiu retrospectiv de tip cohortă care utilizează datele din Baza de date de cercetare a cabinetelor medicale individuale, CMI (GPRD, General Practice Research Database) a inclus N=41876 femei care au utilizat DMPA pentru contracepție și a avut date disponibile timp de 6-24 luni înainte de prima utilizare de DMPA și timp de o medie de 5,5 ani după prima injecție cu DMPA. S-a observat că riscul de fractură a fost în mod global mai mare în cadrul coortei cu DMPA în comparație cu non-utilizatorii, atât „înainte” cât și „după” utilizarea DMPA. Riscul de fractură a fost comparat între perioada „după” prima injecție cu DMPA față de perioada „înainte” de prima injecție: Rata de risc incidentă=1,01 (Î 95%: 0,92, 1,11), sugerând că DMPA nu a crescut riscul de fracturi osoase.

Perioada maximă de urmărire în cadrul acestui studiu a fost de 15 ani, de aceea efectele posibile ale DMPA care se pot extinde dincolo de 15 ani de urmărire nu au putut fi stabilite. Este important faptul că acest studiu nu a putut determina dacă utilizarea de DMPA are un efect asupra ratei de fracturi pe parcursul vieții, de exemplu după menopauză.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai MPA după o singură injecție s.c. de DMPA sunt prezentați în Tabelul 5.

**Tabelul 5. Parametrii farmacocinetici ai MPA  
După o singură injecție s.c. de DMPA la femeile sănătoase (n = 42)**

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (zi)	$C_{91}$ (min) (ng/ml)	$ASC_{0-91}$ (ngxzi/ml)	$ASC_{0-\infty}$ (ngxzi/ml)	$t_{1/2}$ (zi)
Media	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

$C_{\max}$  = concentrație plasmatică maximă;  $T_{\max}$  = timpul la care s-a observat  $C_{\max}$ ;  
 $ASC_{0-91}$  = aria de sub curba concentrație-timp, pe o perioadă de 91 zile;  $t_{1/2}$  = timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare; 1 nanogram =  $10^3$  picograme.

### Caracteristici generale

#### *Absorbție*

Absorbția MPA de la locul de injecție s.c. pentru atingerea concentrațiilor terapeutice este relativ promptă. Valoare medie a  $T_{\max}$  se obține la o aproximativ 1 săptămână după injecție. Concentrațiile maxime ale MPA ( $C_{\max}$ ) variază în general de la 0,5 la 3,0 ng/ml cu  $C_{\max}$  medie de 1,5 ng/ml după o singură injecție s.c.

#### *Efectul la locul de injecție*

DMPA s-a administrat subcutanat pe partea anterioară a coapsei sau în abdomen pentru a evalua efectele asupra profilului concentrație-timp al MPA. MPA prin intermediul concentrațiilor ( $C_{\min}$ ; ziua 91) au fost similare pentru cele două locuri de injecție, sugerând faptul că locul de injecție nu afectează negativ eficacitatea contraceptivă.

#### *Distribuție*

Legarea la proteinele plasmatică ale MPA este în medie de 86%. Legarea MPA survine în principal la albumina serică; nu survine nicio legare a MPA la SHBG.

#### *Metabolizare*

MPA este metabolizat masiv în ficat de către enzimele P450. Metabolizarea sa implică în principal inelul A și/sau reducerea catenei laterale, pierderea grupării acetil, hidroxilarea în pozițiile 2-, 6- și 21 sau o combinație a acestor poziții care determină formarea a mai mult de 10 metaboliți.

#### *Eliminare*

Concentrațiile reziduale de MPA la sfârșitul intervalului de dozare (3 luni) de injecție subcutanată cu DMPA se situează, în general, sub 0,5 ng/ml, în concordanță cu timpul său aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de ~40 zile de la administrarea s.c. Majoritatea metaboliților MPA sunt excretați în urină sub formă de conjugați glucuronici, doar cu cantități mici excrete sub formă de sulfați.

#### *Linearitate/non-linearitate*

Pe baza datelor obținute după administrarea s.c. a unei doze unice, nu au existat dovezi ale non-linearității peste intervalul de dozare de 50 până la 150 mg. Relația dintre ASC sau  $C_{\min}$  și doza de MPA administrată s.c. pare să fie liniară.  $C_{\max}$  medie nu s-a modificat substanțial cu creșterea dozei.

#### *Rasă*

Nu au existat diferențe aparente în farmacocinetica și/sau dinamica MPA după administrarea s.c. a DMPA în rândul femeilor tinere de toate etniile studiate. Farmacocinetica/dinamica MPA a fost evaluată la femeile de origine asiatică în cadrul unui studiu separat.

#### *Efectul asupra greutateii*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de Sayanaject pe baza greutateii corporale. Efectul greutateii corporale asupra farmacocineticii MPA a fost evaluat la un subset de femei (n = 42, indexul de masă corporală [IMC] a variat de la 18,2 la 46,0 kg/m<sup>2</sup>). Valorile  $ASC_{0-91}$  pentru MPA au fost 68,5; 74,8 și 61,8 ng -zi/ml la femeile cu categorii IMC ≤ 25 kg/m<sup>2</sup>, > 25 până la ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> și, respectiv,



> 30 kg/m<sup>2</sup>. Media C<sub>max</sub> a MPA a fost de 1,65 ng/ml la femeile cu IMC ≤ 25 kg/m<sup>2</sup>, 1,76 ng/ml la femeile cu IMC > 25 până la ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> și 1,40 ng/ml la femeile cu IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Intervalul MPA prin intermediul concentrațiilor (C<sub>min</sub>) și timpilor de înjumătățire plasmatică prin eliminare s-au putut compara pentru cele 3 grupuri IMC.

#### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Dintr-o perspectivă farmacodinamică, durata supresiei ovulației depinde de menținerea concentrațiilor terapeutice ale MPA în timpul intervalului de dozare de 13 săptămâni.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind evaluarea siguranței farmacologice, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și potențialul carcinogen. Nu s-a demonstrat că medroxiprogesteron acetatul prezintă reacții adverse asupra reproducerii la animale și este contraindicat pentru utilizare în timpul sarcinii.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Macrogol 3350  
Metilparahidroxibenzoat (E 218)  
Propilparahidroxibenzoat (E 216)  
Clorură de sodiu  
Polisorbat 80  
Fosfat monosodic monohidrat  
Fosfat disodic dodecahidrat  
Metionină  
Povidonă  
Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Nedeschis: 3 ani  
După deschidere: a se utiliza imediat, a se elimina orice cantitate de medicament neutilizată.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Sayanaject suspensie injectabilă este furnizat într-un recipient cu doză unică sub forma unui injector preumplut care conține 0,65 ml. Injectorul constă dintr-un rezervor din polietilenă laminată cu densitate liniară scăzută cu un ac 23G din oțel inoxidabil siliconat AISI tip 304 cu perete subțire atașat prin intermediul unui port și valve din polietilenă cu densitate scăzută.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13357/2020/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2015  
Data reînnoirii autorizației: Iulie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024