

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sayanaject 104 mg sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sayanaject contenitore monodose con 104 mg di medrossiprogesterone acetato (MPA) in 0,65 ml di sospensione iniettabile.

Ciascun iniettore preriempito contiene 104 mg di medrossiprogesterone acetato (MPA).

Eccipienti con effetto noto:

Metilparaidrossibenzoato (E218) - 1,04 mg per 0,65 ml
Propilparaidrossibenzoato (E216) - 0,0975 mg per 0,65 ml
Sodio - 2,47 mg per 0,65 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile

Sospensione omogenea da bianca a biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sayanaject è indicato per la contraccezione femminile a lungo termine. Ciascuna iniezione sottocutanea previene l'ovulazione e induce la contraccezione per almeno 13 settimane (+/- 1 settimana). Si deve tuttavia tenere conto del fatto che il ritorno alla fertilità (ovulazione) potrebbe essere ritardato fino a un anno (vedere paragrafo 4.4).

Poiché potrebbe manifestarsi perdita di densità minerale ossea (DMO) nelle donne di tutte le età che utilizzano Sayanaject a lungo termine (vedere paragrafo 4.4), prima della somministrazione di Sayanaject deve essere eseguita una valutazione del rapporto rischio/beneficio, che tenga conto anche della diminuzione di DMO che si verifica durante la gravidanza e/o l'allattamento.

È inoltre importante che la paziente sia informata della natura a lungo termine degli effetti di questo prodotto, compreso un ritorno ritardato alla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

Uso nelle adolescenti (12-18 anni di età)

Nelle adolescenti, l'uso di Sayanaject è indicato solo quando altri metodi contraccettivi siano considerati inadatti o inaccettabili, a causa degli effetti a lungo termine non noti di perdita ossea associati a Sayanaject durante il periodo cruciale dell'accrescimento osseo (vedere paragrafo 4.4).

Sayanaject non è stato studiato in donne di età inferiore ai 18 anni, ma sono disponibili dati per l'MPA intramuscolare in questa popolazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il contenitore monodose di Sayanaject deve essere agitato energicamente prima dell'uso per assicurare che la dose da somministrare sia costituita da una sospensione uniforme. Il contenuto è completamente sigillato all'interno del serbatoio dell'iniettore. L'iniettore deve essere attivato prima dell'uso. Il processo di attivazione perfora un sigillo interno in modo che il medicinale possa uscire attraverso l'ago quando si comprime il serbatoio. Il liquido non riempie completamente il serbatoio. Al di sopra del liquido è presente una piccola bolla d'aria. Quando si somministra l'iniezione, l'iniettore deve essere tenuto con l'ago rivolto verso il basso per assicurare che dall'ago venga erogata l'intera dose di liquido. Il medicinale deve essere iniettato lentamente, nell'arco di circa 5-7 secondi. Il trattamento deve essere iniziato da un medico o da un operatore sanitario e deve essere somministrato come iniezione sottocutanea (SC) nella parte anteriore della coscia o nell'addome.

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione e l'iniezione di Sayanaject, vedere le *Istruzioni per l'uso e la manipolazione* nel paragrafo 6.6 e la sezione *Istruzioni per l'uso* del foglio illustrativo per la paziente.

Donne adulte

Prima iniezione: per indurre la copertura contraccettiva nel primo ciclo di utilizzo, deve essere somministrata un'iniezione SC di 104 mg nei primi cinque giorni di un ciclo mestruale normale. Se l'iniezione viene praticata secondo queste istruzioni, non è necessaria alcuna misura contraccettiva supplementare.

Dosi successive: la seconda iniezione e quelle successive devono essere somministrate a intervalli di 13 settimane e, purché l'iniezione non sia somministrata oltre i sette giorni successivi a questo periodo, non sono necessarie misure contraccettive supplementari (per esempio di barriera). Se per qualsiasi motivo l'intervallo dall'iniezione precedente è maggiore di 14 settimane (13 settimane più 7 giorni), prima di somministrare l'iniezione successiva deve essere esclusa la presenza di una gravidanza. L'efficacia di Sayanaject dipende dal rispetto dello schema di somministrazione raccomandato.

Dopo il parto: se la paziente non allatta al seno, l'iniezione deve essere somministrata entro 5 giorni dopo il parto (per una maggiore sicurezza che non sia in corso una gravidanza). Se l'iniezione deve essere somministrata in un altro momento, deve essere esclusa una gravidanza.

Se la paziente allatta al seno, l'iniezione deve essere somministrata non prima di sei settimane dopo il parto, quando il sistema enzimatico del neonato è più sviluppato (vedere paragrafo 4.6).

Vi è evidenza che le donne a cui viene prescritto Sayanaject nell'immediato post-partum possono manifestare sanguinamento prolungato e abbondante. Per questo motivo, il farmaco deve essere usato con cautela durante il puerperio. Le donne che prendono in considerazione l'uso del prodotto immediatamente dopo il parto o l'interruzione della gravidanza devono essere informate che il rischio di sanguinamento abbondante o prolungato potrebbe aumentare. Si ricorda ai medici che la paziente che non allatta al seno può presentare l'ovulazione già alla quarta settimana dopo il parto.

Passaggio da altri metodi di contraccezione: nel passaggio da altri metodi di contraccezione, Sayanaject deve essere somministrato in un modo che assicuri la copertura contraccettiva continua in base al meccanismo d'azione di entrambi i metodi (per esempio le pazienti che passano da contraccettivi orali devono ricevere la prima iniezione di Sayanaject entro 7 giorni dall'ultima pillola attiva).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica: l'effetto della malattia epatica sulla farmacocinetica di Sayanaject non è noto. Poiché Sayanaject viene eliminato prevalentemente per via epatica, potrebbe essere scarsamente metabolizzato nelle pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione renale: l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica di Sayanaject non è noto. Non dovrebbe essere necessario nessun aggiustamento del dosaggio nelle donne con insufficienza renale, poiché Sayanaject viene eliminato quasi esclusivamente mediante metabolismo epatico.

Popolazione pediatrica

Sayanaject non è indicato prima del menarca (vedere paragrafo 4.1). Sono disponibili dati relativi alla somministrazione IM di MPA a donne adolescenti (12-18 anni di età) (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.1). Fatta eccezione per le preoccupazioni relative alla perdita di DMO, si prevede che la sicurezza e l'efficacia di Sayanaject siano identiche per le adolescenti dopo il menarca e le donne adulte.

4.3 Controindicazioni

Il medrossiprogesterone acetato è controindicato

- nelle pazienti con ipersensibilità nota all'MPA o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in caso di gravidanza accertata o sospetta.
- in donne con neoplasia accertata o sospetta della mammella o degli organi genitali.
- in pazienti con sanguinamento vaginale non diagnosticato.
- in pazienti con grave compromissione epatica.
- in pazienti con malattia metabolica delle ossa.
- in pazienti con malattia tromboembolica in fase attiva e in pazienti con malattia cerebrovascolare in corso o all'anamnesi pregressa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze:

Perdita di densità minerale ossea:

L'uso dell'iniezione sottocutanea di MPA depot (DMPA) riduce i livelli sierici di estrogeni ed è associato a una perdita significativa di DMO dovuta all'effetto noto del deficit di estrogeni sul sistema di rimodellamento osseo. La perdita ossea è maggiore quando aumenta la durata d'uso, tuttavia la DMO sembra aumentare dopo che DMPA iniezione sottocutanea viene interrotto e la produzione ovarica di estrogeni aumenta.

Questa perdita di DMO è particolarmente preoccupante durante l'adolescenza e la giovane età adulta, un periodo cruciale per l'accrescimento osseo. Non è noto se l'uso di DMPA iniezione sottocutanea in donne più giovani riduca il picco di massa ossea e aumenti il rischio di future fratture nel corso della vita.

Uno studio condotto per valutare gli effetti del medrossiprogesterone acetato IM (Depo-Provera, DMPA) sulla DMO di donne adolescenti ha mostrato che l'uso era associato ad una diminuzione significativa della DMO rispetto al basale. Nel numero esiguo di donne sottoposte a follow up, la DMO media è tornata a valori prossimi a quelli basali entro 1 - 3 anni dall'interruzione del trattamento. Nelle adolescenti, Sayanaject può essere utilizzato, ma solo dopo che altri metodi di contraccezione siano stati discussi con le pazienti e considerati non adatti o inaccettabili.

Nelle donne di tutte le età è necessario eseguire un'attenta rivalutazione dei rischi e dei benefici del trattamento per coloro che desiderino continuare l'uso per oltre 2 anni. In particolare, nelle donne con significativi fattori di rischio medico e/o di stile di vita per l'osteoporosi, prima di utilizzare Sayanaject devono essere presi in considerazione altri metodi di contraccezione.

I fattori di rischio significativi per l'osteoporosi comprendono:

- Abuso di alcool e/o uso di tabacco

- Uso cronico di farmaci che possono ridurre la massa ossea, per esempio anticonvulsivanti o corticosteroidi
- Basso indice di massa corporea o disturbi dell'alimentazione, per esempio anoressia nervosa o bulimia
- Precedente frattura da trauma lieve
- Anamnesi familiare di osteoporosi

Uno studio di coorte retrospettivo condotto utilizzando i dati del General Practice Research Database (GPRD) ha mostrato che le donne che fanno uso di iniezioni di MPA (DMPA) presentano un rischio più elevato di frattura rispetto a coloro che fanno uso di contraccettivi ma non hanno utilizzato il DMPA (rapporto del tasso di incidenti 1,41, IC al 95% 1,35-1,47 per il periodo di follow up di cinque anni); non è noto se questo sia dovuto al DMPA o ad altri fattori di rischio correlati allo stile di vita che influiscono sul tasso di fratture. Per contro, nelle donne trattate con DMPA, il rischio di frattura prima e dopo l'inizio del DMPA non risultava aumentato (rischio relativo 1,08, IC al 95% 0,92-1,26). È importante notare che questo studio non ha potuto determinare se l'uso di DMPA influisca sul tasso di fratture in futuro nel corso della vita.

Per ulteriori informazioni sulle alterazioni della DMO nelle donne adulte e adolescenti, come riferito in studi clinici recenti, vedere paragrafo 5.1 (Proprietà farmacodinamiche). Un adeguato apporto di calcio e di vitamina D, con l'alimentazione o con l'uso di integratori, è importante per la salute ossea nelle donne di tutte le età.

Irregolarità mestruali:

La maggior parte delle donne che fanno uso di DMPA iniezione sottocutanea manifesta un'alterazione dell'andamento dei sanguinamenti mestruali. Le pazienti devono essere adeguatamente informate della probabilità di disturbi mestruali e il possibile ritardo del ritorno all'ovulazione. Man mano che le donne hanno continuato a utilizzare DMPA iniezione sottocutanea, un numero inferiore ha manifestato sanguinamento irregolare e un numero maggiore ha manifestato amenorrea. Dopo la somministrazione della quarta dose, il 39% delle donne ha manifestato amenorrea durante il mese 6. Durante il mese 12, ha manifestato amenorrea il 56,5% delle donne. Le alterazioni degli andamenti mestruali osservate nelle tre sperimentazioni sulla contraccezione sono presentate nelle figure 1 e 2. La figura 1 mostra l'aumento della percentuale di donne che hanno manifestato amenorrea durante lo studio di 12 mesi. La figura 2 mostra la percentuale di donne che hanno manifestato solo perdite, solo sanguinamento e sanguinamento e perdite nello stesso periodo di tempo. Oltre all'amenorrea, le alterazioni degli andamenti dei sanguinamenti comprendevano sanguinamento intermestruale, menorragia e metrorragia. Se il sanguinamento anormale associato a DMPA iniezione sottocutanea persiste o è grave, è necessario eseguire indagini appropriate e istituire un trattamento adeguato.

Figura 1. Percentuale di donne trattate con DMPA iniezione sottocutanea, che hanno manifestato amenorrea in studi sulla contraccezione per mese di 30 giorni (popolazione ITT, N=2053)

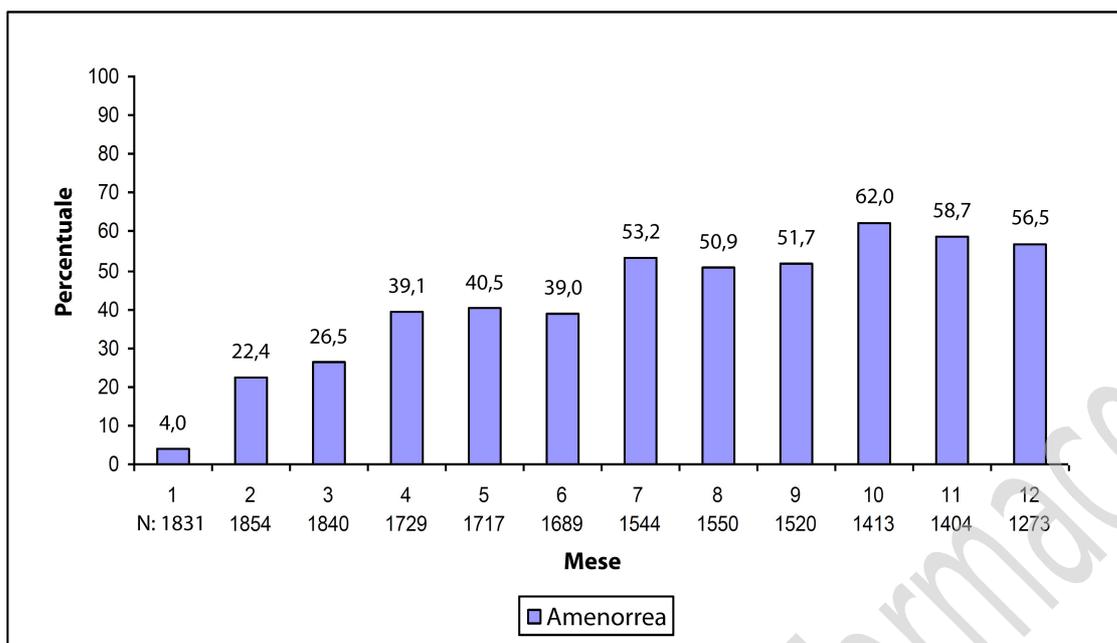
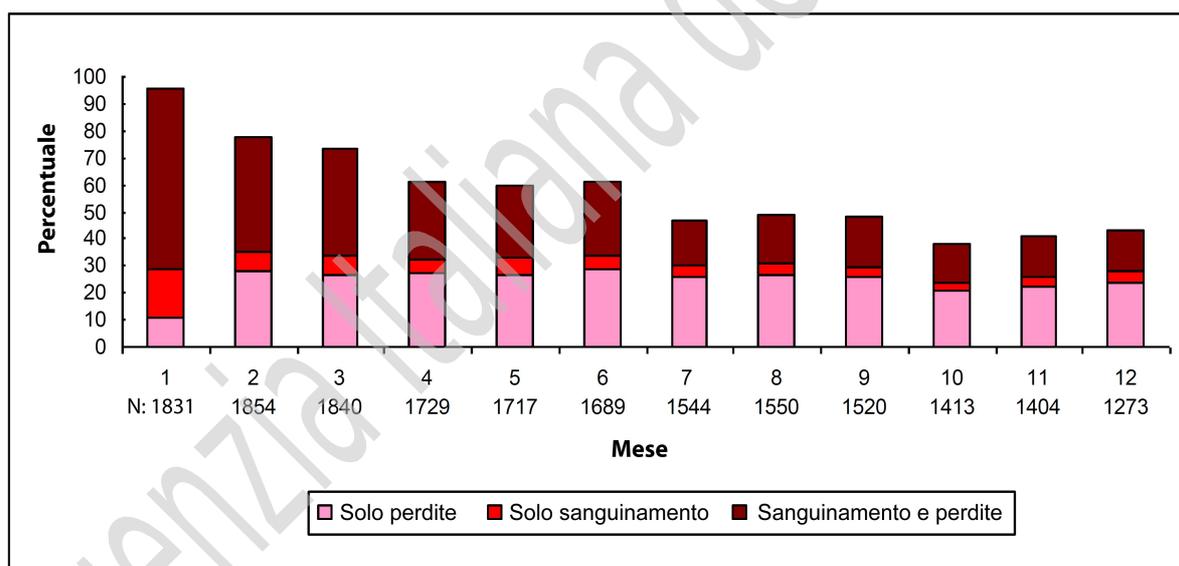


Figura 2. Percentuale di donne trattate con DMPA iniezione sottocutanea, che hanno manifestato sanguinamento e/o perdite in studi sulla contraccezione per mese di 30 giorni (popolazione ITT, N=2053)



Rischi di cancro:

Uno studio di sorveglianza caso-controllo a lungo termine condotto in donne trattate con DMPA IM 150 mg non ha rilevato nessun aumento generale del rischio di cancro dell'ovaio, del fegato o della cervice e ha evidenziato un effetto protettivo prolungato di riduzione del rischio di cancro dell'endometrio nella popolazione di utilizzatrici.

Il cancro della mammella è raro tra le donne di età inferiore ai 40 anni, che facciano o meno uso di contraccettivi ormonali.

I risultati di alcuni studi epidemiologici suggeriscono una lieve differenza nel rischio di sviluppare la malattia nelle utilizzatrici attuali e recenti rispetto alle donne che non sono mai state utilizzatrici. Qualsiasi aumento del rischio nelle donne con utilizzo in atto o recente utilizzo di DMPA è lieve rispetto al rischio generale di cancro della mammella, in particolare nelle donne giovani (vedere di

seguito), e non è rilevabile dopo 10 anni dall'ultimo utilizzo. La durata dell'uso non sembra essere importante.

Numero possibile di ulteriori casi di cancro della mammella diagnosticati fino a 10 anni dopo l'interruzione di progestinici iniettabili*

Età all'ultimo utilizzo di DMPA	N. di casi per 10.000 donne che non sono mai state utilizzatrici	Possibili ulteriori casi per 10.000 utilizzatrici di DMPA
20	Meno di 1	Molto meno di 1
30	44	2-3
40	160	10

*in base all'uso per 5 anni

Disturbi tromboembolici

Sebbene l'MPA non sia stato causalmente associato all'induzione di disturbi trombotici o tromboembolici, il farmaco non deve essere risomministrato a qualsiasi paziente che durante la terapia con Sayanaject sviluppi un evento di questo tipo, per esempio embolia polmonare, malattia cerebrovascolare, trombosi retinica o trombosi venosa profonda. Le donne con anamnesi pregressa di disturbi tromboembolici non sono state studiate in sperimentazioni cliniche, pertanto non sono disponibili informazioni a sostegno della sicurezza dell'uso di Sayanaject in questa popolazione.

Anafilassi e reazione anafilattoide

Se si verifica una reazione anafilattica, deve essere istituita una terapia appropriata. Le reazioni anafilattiche gravi necessitano di trattamento medico di emergenza.

Disturbi dell'occhio

In caso di improvvisa perdita parziale o totale della vista o in caso di insorgenza improvvisa di proptosi, diplopia o emicrania, il medicinale non deve essere risomministrato prima di una visita specialistica. Se gli esami evidenziano papilledema o lesioni vascolari della retina, il medicinale non deve essere risomministrato.

Precauzioni

Variazioni di peso

Le variazioni di peso sono comuni ma imprevedibili. Negli studi di fase 3, il peso corporeo è stato seguito per 12 mesi. Metà (50%) delle donne è rimasta entro una variazione di 2,2 kg rispetto al peso corporeo iniziale. Il 12% delle donne ha presentato diminuzione ponderale di più di 2,2 kg e il 38% delle donne ha presentato aumento ponderale di più di 2,3 kg.

Ritenzione di liquidi

Vi è evidenza che i progestinici possano causare un certo grado di ritenzione di liquidi, di conseguenza è necessario prestare cautela nel trattamento di pazienti con malattia medica pre-esistente sulla quale la ritenzione di liquidi potrebbe esercitare effetti avversi.

Ritorno dell'ovulazione

Dopo una singola dose di DMPA iniezione sottocutanea, il tasso cumulativo di ritorno all'ovulazione, misurato in termini di progesterone plasmatico, era del 97,4% (38/39 pazienti) entro un anno dopo la somministrazione. Dopo la finestra terapeutica di 14 settimane, il ritorno più rapido all'ovulazione è stato di una settimana e il tempo mediano all'ovulazione è stato di 30 settimane. Le donne devono essere informate della possibilità di un ritardo del ritorno all'ovulazione dopo l'uso del metodo, indipendentemente dalla durata dell'utilizzo. È riconosciuto, tuttavia, che l'amenorrea e/o l'irregolarità mestruale dopo l'interruzione della contraccezione ormonale potrebbe essere dovuta a un disturbo pre-esistente, associato all'irregolarità mestruale, in particolare alla sindrome ovarica policistica.

Disturbi psichiatrici

Le pazienti con anamnesi di trattamento per la depressione clinica devono essere monitorate attentamente durante l'uso di Sayanaject.

Protezione contro le malattie sessualmente trasmesse

Le pazienti devono essere informate che Sayanaject non protegge contro l'infezione da HIV (AIDS) o le altre malattie sessualmente trasmesse.

Metabolismo dei carboidrati

Alcune pazienti a cui vengono somministrati progestinici potrebbero manifestare una diminuzione della tolleranza al glucosio. Le pazienti diabetiche devono essere poste sotto attenta osservazione durante questa terapia.

Funzionalità epatica

Se si sviluppa ittero in qualsiasi donna trattata con Sayanaject, occorre prendere in considerazione la possibilità di non risomministrare il medicinale (vedere paragrafo 4.3).

Iperensione e disturbi lipidici

Evidenze limitate suggeriscono che esiste un lieve aumento del rischio di eventi cardiovascolari tra le donne con ipertensione o con disturbi lipidici che hanno fatto uso di contraccettivi iniettabili contenenti solo progestinici. In caso di ipertensione durante il trattamento con Sayanaject e/o se l'aumento dell'ipertensione non può essere controllato adeguatamente con farmaci antipertensivi, il trattamento con Sayanaject deve essere interrotto. I fattori di rischio aggiuntivi per i disturbi trombotici arteriosi comprendono: ipertensione, fumo, età, disturbi lipidici, emicrania, obesità, anamnesi familiare positiva, patologie delle valvole cardiache e fibrillazione atriale.

Sayanaject deve essere usato con cautela nelle pazienti che presentano uno o più di questi fattori di rischio.

Altre malattie

Durante la gravidanza e durante l'uso di steroidi sessuali sono state segnalate le seguenti malattie, sebbene non sia stata stabilita un'associazione con l'uso di progestinici: ittero e/o prurito correlato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito correlata a otosclerosi.

In presenza di una qualsiasi di queste malattie/fattori di rischio, i benefici dell'uso di Sayanaject devono essere valutati alla luce dei possibili rischi per ciascuna donna e discussi con lei prima che prenda la decisione di iniziare a utilizzare il farmaco. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi di queste malattie o uno qualsiasi di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al medico che dovrà decidere se interrompere o meno l'uso di Sayanaject.

Analisi di laboratorio

Il patologo deve essere informato della terapia contenente progestinici quando vengono sottoposti al suo esame dei campioni. Il medico deve essere informato del fatto che la terapia contenente progestinici potrebbe influire su determinate prove di funzionalità endocrina ed epatica, nonché sui componenti ematici:

- a) Gli steroidi plasmatici/urinari risultano diminuiti (per esempio progesterone, estradiolo, pregnanediolo, testosterone, cortisolo)
- b) I livelli plasmatici e urinari di gonadotropina risultano diminuiti (per esempio LH, FSH).
- c) Le concentrazioni di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) risultano diminuite.

Informazioni importanti sugli eccipienti

Poiché contiene metilparaidrossibenzoato (E218) e propilparaidrossibenzoato (E216), questo prodotto può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 104 mg/0,65 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Sayanaject.

Raramente sono state segnalate interazioni con altri trattamenti medici (compresi gli anticoagulanti orali), ma non ne è stata determinata la causalità. Si deve tenere conto della possibilità di interazioni per le pazienti trattate in concomitanza con altri farmaci.

L'MPA è metabolizzato *in vitro* primariamente mediante idrossilazione attraverso il CYP3A4. Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici per la valutazione degli effetti clinici di induttori o inibitori del CYP3A4 sull'MPA, pertanto gli effetti clinici degli induttori o degli inibitori di CYP3A4 non sono noti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Sayanaject è indicato per la prevenzione della gravidanza.

Le donne potrebbero presentare un ritardo del ritorno alla fertilità (concepimento) dopo l'interruzione di Sayanaject (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Sayanaject è controindicato nelle donne in gravidanza. Alcune segnalazioni suggeriscono un'associazione tra l'esposizione intrauterina a farmaci progestinici durante il primo trimestre di gravidanza ed anomalie genitali nei feti di sesso maschile e femminile. Se Sayanaject viene utilizzato durante la gravidanza o se durante l'uso di questo farmaco ha inizio una gravidanza, la paziente deve essere informata del possibile rischio per il feto.

Uno studio ha mostrato che i neonati di gravidanze non intenzionali che hanno avuto inizio da 1 a 2 mesi dopo un'iniezione di medrossiprogesterone acetato 150 mg IM erano a maggior rischio di basso peso alla nascita; questo effetto, a sua volta, è stato associato a un aumento del rischio di morte neonatale. Tuttavia, il rischio generale è molto basso perché le gravidanze durante l'uso di medrossiprogesterone acetato iniettabile 150 mg IM non sono comuni.

I bambini esposti all'MPA in utero e seguiti fino all'adolescenza non hanno mostrato evidenza di effetti avversi sul loro stato di salute, compreso lo sviluppo fisico, intellettuale, sessuale e sociale.

Allattamento

Nel latte di madri trattate con MPA sono state identificate basse quantità rilevabili di farmaco. Nelle madri trattate con medrossiprogesterone acetato iniettabile 150 mg IM, che allattano al seno non sono stati osservati effetti avversi sulla composizione, sulla qualità e sulla quantità del latte. I neonati e i lattanti esposti all'MPA attraverso il latte materno sono stati studiati fino alla pubertà per conoscere gli effetti sullo sviluppo e sul comportamento. Non sono stati osservati effetti avversi. Tuttavia, in considerazione dei dati limitati relativi agli effetti dell'MPA in neonati di età inferiore a sei settimane allattati al seno, Sayanaject deve essere somministrato non prima di sei settimane dopo il parto, quando il sistema enzimatico del neonato è più sviluppato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sayanaject non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Eventi osservati nel corso di sperimentazioni cliniche:

In tre sperimentazioni cliniche su larga scala, nelle quali sono state incluse 1.980 donne trattate con DMPA iniezione sottocutanea per un massimo di 1 anno, sono stati segnalati i seguenti eventi avversi correlati al farmaco. Le reazioni avverse sono riportate secondo le seguenti categorie:

Molto comune (≥1/10)
Comune (≥ 1/100, <1/10)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Eventi osservati durante la farmacovigilanza post-marketing:

Nell'elenco che segue sono inclusi inoltre gli eventi avversi di significatività medica ricavati dai dati post-marketing relativi all'uso di DMPA iniettabile (IM o SC):

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Vaginite			
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cancro della mammella (vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del sistema immunitario					Reazioni da ipersensibilità (per esempio anafilassi e reazioni anafilattoidi, angioedema (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento ponderale, calo ponderale (vedere paragrafo 4.4)		Ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.4), appetito aumentato, appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici		Depressione, anorgasmia, ansia, disturbo delle emozioni, disturbo affettivo, libido diminuita, irritabilità	Insonnia, nervosismo		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea	Emicrania, sonnolenza		Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie cardiache			Tachicardia		
Patologie vascolari			Embolia polmonare, tromboflebite, ipertensione (vedere paragrafo 4.4), vene varicose, vampate di calore		Disturbi tromboembolici (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, nausea	Distensione dell'addome		
Patologie epatobiliari			Alterazione degli enzimi epatici		Ittero, alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	Cloasma, dermatite, ecchimosi, eruzione cutanea, alopecia, irsutismo, prurito, orticaria		Strie cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale, dolore agli arti	Perdita di densità minerale ossea (vedere paragrafo 4.4), artralgia, crampi muscolari		Osteoporosi comprese fratture osteoporotiche
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Amenorrea, dolore/dolorabilità mammari, dismenorrea, metrorragia, menometrorragia, menorragia (vedere paragrafo 4.4)	Cisti ovarica, emorragia uterina (irregolarità, aumento, diminuzione), secrezione della vagina, secchezza vulvovaginale, aumento di volume mammario, dispareunia, galattorrea, dolore pelvico, sindrome premestruale		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni in sede di iniezione,* affaticamento	Astenia	Piressia	
Esami diagnostici		Striscio cervicale anormale	Tolleranza al glucosio ridotta (vedere paragrafo 4.4)		

*Con medrossiprogesterone acetato 104 mg/0,65 ml sospensione iniettabile (siringa preriempita) sono state segnalate reazioni in sede di iniezione quali dolore in sede di iniezione, dolorabilità in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, atrofia (persistente) in sede di iniezione e lipoatrofia in sede di iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Non è necessaria nessuna azione attiva oltre all'interruzione della terapia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici, codice ATC: G03AC06

L'MPA è un analogo del 17 α -idrossiprogesterone con effetti antiestrogenici, antiandrogenici e antigonadotropici.

DMPA iniezione sottocutanea inibisce la secrezione delle gonadotropine, che, a sua volta, previene la maturazione follicolare e l'ovulazione. Il meccanismo primario della soppressione dell'ovulazione determina inoltre l'assottigliamento dell'endometrio e queste azioni inducono un effetto contraccettivo.

Variazioni della DMO in donne adulte

Uno studio che metteva a confronto le variazioni della DMO in donne che facevano uso di DMPA iniezione sottocutanea e in donne trattate con medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) non ha mostrato differenze significative in termini di perdita di DMO tra i due gruppi dopo due anni di trattamento. Le variazioni percentuali medie della DMO nel gruppo trattato con DMPA iniezione sottocutanea sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Variazione percentuale media della DMO rispetto al basale in donne trattate con DMPA iniezione sottocutanea in funzione della sede scheletrica

Durata del trattamento	Colonna lombare		Anca totale		Collo del femore	
	N	Variazione media % (IC al 95%)	N	Variazione media % (IC al 95%)	N	Variazione media % (IC al 95%)
1 anno	166	-2,7 (da -3,1 a -2,3)	166	-1,7 (da -2,1 a -1,3)	166	-1,9 (da -2,5 a -1,4)
2 anni	106	-4,1 (da -4,6 a -3,5)	106	-3,5 (da -4,2 a -2,7)	106	-3,5 (da -4,3 a -2,6)

In un altro studio clinico controllato, donne adulte trattate con medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) per un massimo di 5 anni hanno mostrato diminuzioni della DMO media della colonna vertebrale e dell'anca pari al 5-6%, rispetto a nessuna variazione significativa della DMO nel gruppo di controllo. La diminuzione della DMO è risultata più marcata durante i primi due anni di utilizzo, mentre negli anni successivi sono state osservate diminuzioni minori. Sono state osservate variazioni medie della DMO nella colonna lombare di -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% e -5,38% rispettivamente dopo 1, 2, 3, 4 e 5 anni. Le diminuzioni medie della DMO nell'anca totale e nel collo del femore erano simili. Vedere la Tabella 2 per ulteriori informazioni.

Dopo l'interruzione dell'uso di medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM), la DMO è aumentata verso valori basali durante il periodo successivo alla terapia. Una durata maggiore del trattamento era associata a una velocità minore del recupero della DMO.

Tabella 2. Variazione percentuale media della DMO rispetto al basale in donne adulte, in funzione di sede scheletrica e coorte, dopo 5 anni di terapia con medrossiprogesterone acetato 150 mg IM e dopo 2 anni post-terapia o 7 anni di osservazione (controllo)

Durata della partecipazione allo studio	Colonna vertebrale		Anca totale		Collo del femore	
	Medrossiprogesterone acetato	Controllo	Medrossiprogesterone acetato	Controllo	Medrossiprogesterone acetato	Controllo
5 anni*	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 anni**	n=12 -3,13%	n=60 0,53%	n=7 -1,34%	n=39 0,94%	n=13 -5,38%	n=63 -0,11%

*Il gruppo di trattamento era costituito da donne a cui è stato somministrato medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) per 5 anni, mentre il gruppo di controllo era costituito da donne che non hanno fatto uso di contraccezione ormonale in questo periodo di tempo.

**Il gruppo di trattamento era costituito da donne a cui è stato somministrato medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM) per 5 anni e che sono state quindi seguite per 2 anni dopo l'uso, mentre il gruppo di controllo era costituito da donne che non hanno fatto uso di contraccezione ormonale per 7 anni.

Variazioni della DMO in donne adolescenti (12-18 anni di età)

I risultati di uno studio clinico in aperto, non randomizzato, condotto con medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg IM ogni 12 settimane per un massimo di 240 settimane [4,6 anni], seguiti da misurazioni post-trattamento) in donne adolescenti (12-18 anni di età) hanno anch'essi mostrato che l'uso di medrossiprogesterone acetato IM era associato a una diminuzione significativa della DMO rispetto al basale. Tra i soggetti a cui sono state somministrate ≥ 4 iniezioni/periodo di 60

settimane, la riduzione media della DMO nella colonna lombare era -2,1% dopo 240 settimane (4,6 anni); le riduzioni medie per l'anca totale e il collo del femore erano rispettivamente -6,4% e -5,4%. Il follow up post-trattamento ha mostrato che, in base ai valori medi, la DMO nella colonna lombare è tornata ai livelli basali dopo circa 1 anno dall'interruzione del trattamento e la DMO nell'anca è tornata ai livelli basali dopo circa 3 anni dall'interruzione del trattamento. Tuttavia, è importante notare che un gran numero di soggetti si è ritirato dallo studio, pertanto questi risultati sono basati su un numero esiguo di soggetti (n=71 a 60 settimane e n=25 a 240 settimane dopo l'interruzione del trattamento). Per contro, una coorte non comparabile di soggetti con caratteristiche non corrispondenti, non trattati, con parametri ossei basali diversi rispetto alle utilizzatrici di DMPA, ha mostrato aumenti medi della DMO a 240 settimane pari rispettivamente a 6,4%, 1,7% e 1,9% per la colonna lombare, l'anca totale e il collo del femore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici dell'MPA dopo una singola iniezione SC di DMPA sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Parametri farmacocinetici dell'MPA dopo una singola iniezione SC di DMPA in donne sane (n = 42)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (giorno)	$C_{91 (min)}$ (ng/ml)	AUC_{0-91} (ng·giorno/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·giorno/ml)	$t_{1/2}$ (giorno)
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} = concentrazione sierica di picco; T_{max} = tempo dopo il quale si osserva la C_{max} ; AUC_{0-91} = area sotto la curva concentrazione-tempo dopo 91 giorni; $t_{1/2}$ = emivita terminale; 1 nanogrammo = 10^3 picogrammi.

Caratteristiche generali

Assorbimento

L'assorbimento dell'MPA dalla sede di iniezione SC per raggiungere livelli terapeutici è relativamente immediato. Il T_{max} medio viene raggiunto circa una settimana dopo l'iniezione. Le concentrazioni di picco di MPA (C_{max}) in genere variano da 0,5 a 3,0 ng/ml con una C_{max} media di 1,5 ng/ml dopo una singola iniezione SC.

Effetto della sede di iniezione

Il DMPA è stato somministrato per via sottocutanea nella parte anteriore della coscia o nell'addome per valutare gli effetti sul profilo concentrazione-tempo dell'MPA. Le concentrazioni di valle di MPA (C_{min} ; giorno 91) erano simili per le due sedi di iniezione, a suggerire che la sede di iniezione non influisce negativamente sull'efficacia contraccettiva.

Distribuzione

Il legame dell'MPA alle proteine plasmatiche è pari in media all'86%. L'MPA si lega primariamente all'albumina sierica e non si lega alla SHBG.

Biotrasformazione

L'MPA è ampiamente metabolizzato nel fegato dagli enzimi P450. Il suo metabolismo coinvolge primariamente la riduzione dell'anello A e/o delle catene laterali, la perdita del gruppo acetilico, l'idrossilazione nelle posizioni 2, 6 e 21 o una combinazione di queste posizioni, con la formazione di oltre 10 metaboliti.

Eliminazione

Le concentrazioni residue di MPA alla fine del periodo di somministrazione (3 mesi) di DMPA iniezione sottocutanea sono generalmente inferiori a 0,5 ng/ml, che sono compatibili con la sua emivita terminale apparente di circa 40 giorni dopo la somministrazione SC. La maggior parte dei

metaboliti dell'MPA viene escreta nelle urine come coniugati glucuronidici e solo piccole quantità vengono escrete come solfati.

Linearità/non linearità

In base ai dati relativi a una dose singola, non vi era evidenza di non linearità nell'intervallo di dose da 50 a 150 mg dopo la somministrazione SC. La correlazione tra l'AUC o la C_{min} e la dose SC di MPA sembrava lineare. La C_{max} media non è variata sostanzialmente con l'aumento della dose.

Etnia

Non vi erano differenze apparenti nella farmacocinetica e/o nella farmacodinamica dell'MPA dopo la somministrazione SC di DMPA a donne di tutte le origini etniche studiate. La farmacocinetica e la farmacodinamica dell'MPA sono state studiate in uno studio separato per le donne asiatiche.

Effetto del peso corporeo

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio di Sayanaject in base al peso corporeo. L'effetto del peso corporeo sulla farmacocinetica dell'MPA è stato valutato in un sottogruppo di donne ($n = 42$, indice di massa corporea [IMC] compreso tra 18,2 e 46,0 kg/m²). I valori dell'AUC₀₋₉₁ per l'MPA erano pari rispettivamente a 68,5, 74,8 e 61,8 ng giorno/ml in donne con categorie di IMC ≤ 25 kg/m², da >25 a ≤ 30 kg/m² e >30 kg/m². La C_{max} media dell'MPA era 1,65 ng/ml nelle donne con IMC ≤ 25 kg/m², 1,76 ng/ml nelle donne con IMC da >25 a ≤ 30 kg/m² e 1,40 ng/ml nelle donne con IMC >30 kg/m². L'intervallo delle concentrazioni di valle dell'MPA (C_{min}) e le emivite erano sovrapponibili per i 3 gruppi di IMC.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Da un punto di vista farmacodinamico, la durata della soppressione dell'ovulazione dipende dal mantenimento di concentrazioni terapeutiche di MPA per l'intero periodo di somministrazione di 13 settimane.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Il medrossiprogesterone acetato ha mostrato di indurre effetti avversi sulla riproduzione negli animali ed è controindicato durante la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 3350
Metilparaidrossi benzoato (E218)
Propilparaidrossi benzoato (E216)
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Disodio fosfato dodecaidrato
Metionina
Povidone
Acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 5 anni

Dopo l'apertura: usare immediatamente, eliminare la parte inutilizzata

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

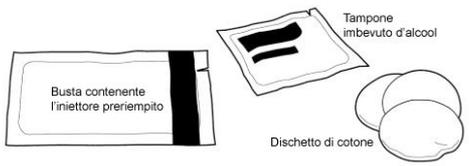
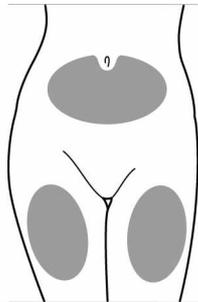
Sayanaject sospensione iniettabile è fornito in un contenitore monodose sotto forma di iniettore preriempito contenente un volume di 0,65 ml. L'iniettore contiene un serbatoio laminato di polietilene a bassa densità lineare con un ago di calibro 23 gauge e parete ultrasottile in acciaio inossidabile di tipo AISI 304 siliconato, collegato a una porta di iniezione e valvola in polietilene a bassa densità.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

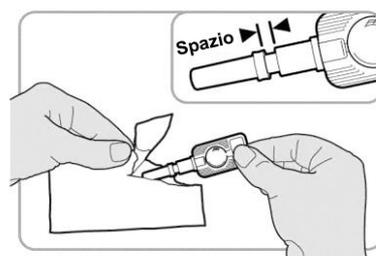
Esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione

<p>Preparazione</p> <ul style="list-style-type: none">• Accertarsi che il medicinale sia a temperatura ambiente.• Accertarsi che siano disponibili i seguenti componenti:<ul style="list-style-type: none">– Una busta di alluminio sigillata contenente Sayanaject nell'iniettore preriempito– Un tampone imbevuto d'alcool– Un dischetto di cotone pulito <p>(Il tampone imbevuto d'alcool e il dischetto di cotone non sono forniti con Sayanaject)</p>	 <p>Busta contenente l'iniettore preriempito</p> <p>Tampone imbevuto d'alcool</p> <p>Dischetto di cotone</p>
<p>Fase 1: scelta e preparazione dell'area di iniezione</p> <ul style="list-style-type: none">• Scegliere un'area idonea all'iniezione sottocutanea, l'addome o la parte anteriore e superiore della coscia. Evitare le aree ossute e l'ombelico.• Utilizzare un tampone imbevuto d'alcool per pulire la cute nell'area scelta per l'iniezione. Lasciare asciugare la cute.	
<p>Fase 2: preparazione dell'iniettore</p>	

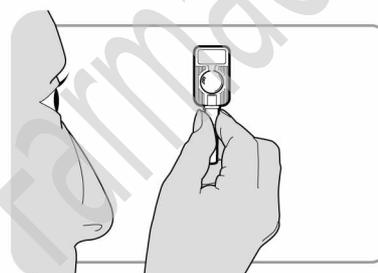
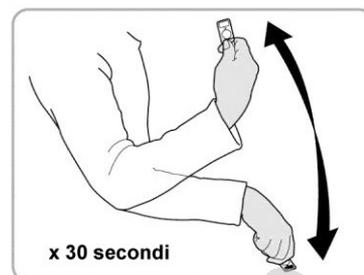
- Quando si è pronti a somministrare l'iniezione, aprire con cura la busta di alluminio ed estrarre l'iniettore. Non rimuovere ancora la protezione dell'ago.
- Controllare l'iniettore come segue:
 - La protezione dell'ago deve essere nella posizione mostrata nella figura. Deve esserci uno spazio tra l'estremità della protezione dell'ago e la porta di iniezione.
 - Se lo spazio non è presente, eliminare l'iniettore e utilizzarne uno nuovo.
 - Se la protezione dell'ago è fuoriuscita dall'ago o se manca del tutto, eliminare l'iniettore e utilizzarne uno nuovo.



Agenzia Italiana del Farmaco

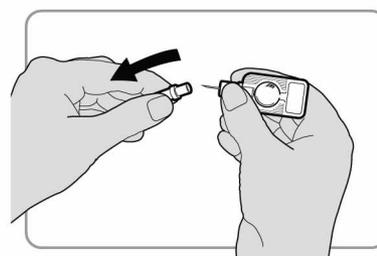
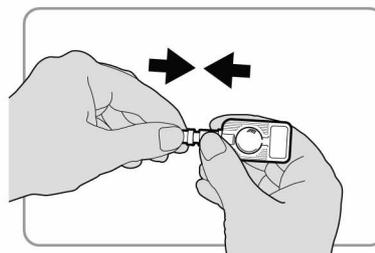
Fase 3: miscelazione del medicinale

- Tenere saldamente l'iniettore per la porta di iniezione (vedere la figura 1 per la posizione della porta di iniezione).
- Agitare energicamente l'iniettore per 30 secondi per miscelare accuratamente il medicinale. Non piegare l'iniettore.
- In caso di ritardo tra la miscelazione del medicinale e l'esecuzione delle fasi successive, ripetere la procedura di miscelazione sopra descritta.
- Controllare l'iniettore. Il contenuto liquido deve essere da bianco a biancastro e uniforme. Non deve esserci nessuna perdita da nessun componente.
- Se si rilevano dei problemi, eliminare l'iniettore e utilizzarne uno nuovo.



Fase 4: attivazione dell'iniettore

- Afferrare saldamente l'iniettore con una mano, tenendolo per la porta di iniezione. Fare attenzione a non comprimere il serbatoio.
- Tenere la protezione dell'ago con l'altra mano. Si vedrà uno spazio tra la porta di iniezione e l'estremità della protezione dell'ago.
- Premere la protezione dell'ago verso la porta di iniezione. Continuare a premere con decisione fino a chiudere lo spazio tra la protezione dell'ago e la porta di iniezione. Ora l'iniettore è attivato.
- Continuare a tenere saldamente l'iniettore per la porta di iniezione.
- Tirare la protezione dell'ago per rimuoverla dall'ago stesso.



7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo 71
04100 Latina
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043105016 - "104 mg sospensione iniettabile" 1 iniettore preriempito monodose in PE da 0,65 ml con ago

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco