

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SAYANA® 104 mg/0,65 ml Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält eine Einzeldosis mit 104 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) in 0,65 ml Injektionssuspension.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat: 1,04 mg in 0,65 ml
Propyl-4-hydroxybenzoat: 0,0975 mg in 0,65 ml
Natrium: 2,47 mg in 0,65 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Weiß bis cremefarbige homogene Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SAYANA wird zur Langzeit-Empfängnisverhütung bei Frauen eingesetzt. Die subkutane Injektion verhindert die Ovulation. Dadurch kann für mindestens 13 Wochen (+/- 1 Woche) verhütet werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass sich das Wiedereintreten der Fruchtbarkeit (Ovulation) bis zu einem Jahr nach Absetzen von SAYANA verzögern kann (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Anwendung von SAYANA über einen längeren Zeitraum (siehe Abschnitt 4.4) kann es bei Frauen aller Altersstufen zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Aus diesem Grund muss eine Nutzen-/Risiko-Bewertung, welche auch den Abbau an Knochendichte während Schwangerschaft und/oder Stillzeit berücksichtigt, erfolgen.

Anwendung bei jugendlichen Frauen (12 bis 18 Jahre)

Bei jugendlichen Frauen ist die Anwendung von SAYANA nur dann angezeigt, wenn andere Verhütungsmethoden als ungeeignet oder inakzeptabel erachtet werden, aufgrund der unbekanntem Langzeiteffekte von SAYANA auf die Knochendichte während der kritischen Zeit des Knochenwachstums (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine Studien über die Anwendung von SAYANA bei Frauen unter 18 Jahren durchgeführt, jedoch sind Daten über die Anwendung von intramuskulär verabreichtem Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA-IM) 150 mg in dieser Patientengruppe verfügbar.

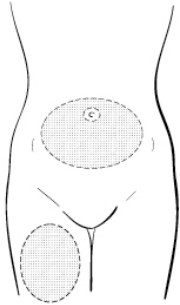
4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Unmittelbar vor Gebrauch ist die SAYANA-Fertigspritze kräftig zu schütteln, um eine gleichmäßige Verteilung der Suspension bei Applikation zu gewährleisten. Die Behandlung ist durch einen Arzt bzw.

medizinisches Fachpersonal einzuleiten und erfolgt durch subkutane Injektion in die Vorderseite des Oberschenkels oder in den Bauch. Das Arzneimittel muss langsam bis zur vollständigen Entleerung der Spritze injiziert werden. Dieser Vorgang nimmt ca. 5 bis 7 Sekunden in Anspruch. Eine Anleitung über die Vorbereitung von SAYANA vor einer Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Schritt 1: Auswahl und Vorbereitung der Einstichstelle

Wählen Sie die Einstichstelle aus, entweder an der Vorderseite des Oberschenkels oder am Bauch, siehe schattierte Flächen (Abbildung 1). Vermeiden Sie Knochen-nahe Bereiche und den Bauchnabel.



Vorderer Oberschenkel oder Bauch

Abbildung 1

Reinigen Sie die Haut der ausgewählten Einstichstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie sie anschließend trocknen.

Halten Sie die Spritze am Spritzenkörper fest und entfernen Sie die durchsichtige Plastikschutzkappe von der Nadel ohne zu Drehen. Stellen Sie dabei sicher, dass die Nadel weiterhin fest auf der Spritze aufsitzt (Abbildung 2).

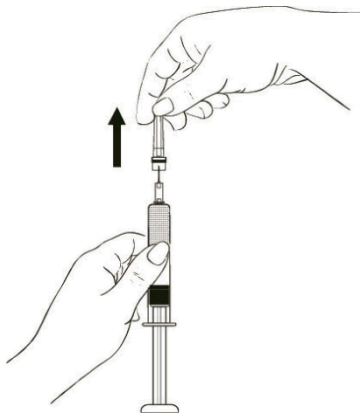


Abbildung 2

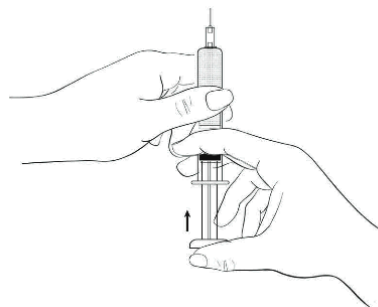


Abbildung 3

Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben zeigend und drücken Sie den Kolben vorsichtig so weit in den Spritzenkörper, bis dieser bis oben hin mit der Lösung gefüllt ist. Es sollte sich keine Luft mehr innerhalb des Spritzenkörpers befinden (siehe Abbildung 3).

Schritt 2: Injektion der Dosis

Ergreifen Sie vorsichtig eine große Fläche Haut in der Umgebung der gewählten Einstichstelle und bilden Sie zwischen Daumen und Zeigefinger eine Hautfalte, die Sie vom Körper wegziehen. Führen Sie die Nadel in einem 45-Grad-Winkel so ein, dass sie fast vollständig im Fettgewebe der Hautfalte verschwindet. Der Plastikteil der Nadel soll dabei wenn möglich die Haut berühren (Abbildung 4).

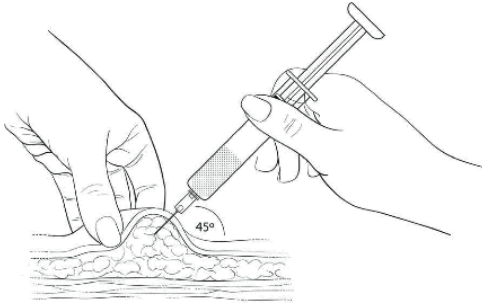
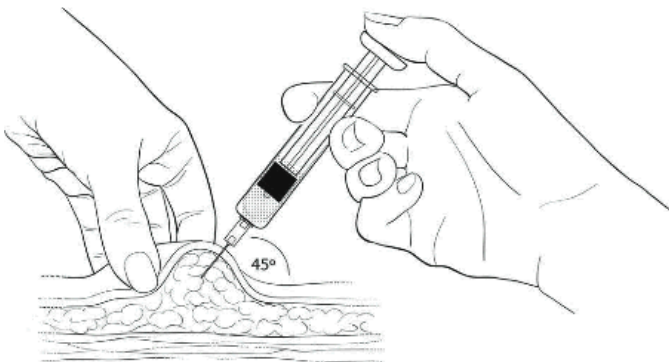


Abbildung 4

Injizieren Sie die Lösung langsam, bis sich keine Flüssigkeit mehr in der Spritze befindet. (Abbildung 5).

- Dieser Vorgang sollte ungefähr 5 – 7 Sekunden dauern.
- Es ist wichtig, dass die vollständige Dosis von Sayana verabreicht wird.



Injizieren Sie die Lösung langsam (5 - 7 Sekunden)

Abbildung 5

Nachdem die gesamte Dosis injiziert wurde, ziehen Sie die Nadel wieder vorsichtig aus der Haut.

Drücken Sie mit einem sauberen Mulltupfer für ein paar Sekunden auf die Einstichstelle. **REIBEN Sie die Einstichstelle NICHT.**

Erwachsene

Erste Injektion: Für einen sicheren Empfängnischutz im ersten Behandlungszyklus muss die subkutane Injektion von 104 mg Medroxyprogesteronacetat während der ersten 5 Tage eines normalen Monatszyklus erfolgen. Wenn die Injektion vorschriftsmäßig durchgeführt wurde, ist kein zusätzlicher Empfängnischutz erforderlich.

Weitere Injektionen: Die zweite und die darauf folgenden Injektionen haben in einem Abstand von jeweils 13 Wochen zu erfolgen. Sofern die Injektion nicht später als 7 Tage nach diesem Zeitpunkt erfolgt, sind keine weiteren zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen (z.B. Kondome) erforderlich. Beträgt das Intervall seit der letzten Injektion aus irgendwelchen Gründen mehr als 14 Wochen (13 Wochen plus 7 Tage), ist vor der nächsten Injektion eine Schwangerschaft auszuschließen. Die Wirksamkeit von SAYANA ist von der Einhaltung des empfohlenen Dosierungsschemas abhängig.

Post Partum: Wenn die Patientin nicht stillt, muss die Injektion während der ersten 5 Tage post partum erfolgen, um sicherzustellen, dass die Patientin nicht erneut schwanger ist. Bei Verabreichung der Injektion zu einem anderen Zeitpunkt muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Wenn die Patientin stillt, darf die Injektion frühestens 6 Wochen post partum erfolgen, nachdem das kindliche Enzymsystem bereits besser entwickelt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Es gibt Hinweise darauf, dass es bei Frauen, denen SAYANA unmittelbar im Wochenbett verordnet wurde, zu anhaltenden und starken Blutungen kommen kann. Daher sollte dieses Arzneimittel im Wochenbett mit Vorsicht eingesetzt werden. Frauen, die erwägen, dieses Arzneimittel unmittelbar nach der Geburt oder einem Schwangerschaftsabbruch einzusetzen, sollten auf das erhöhte Risiko für ein Auftreten starker oder anhaltender Blutungen hingewiesen werden. Ärzte seien daran erinnert, dass die Ovulation bei einer nicht stillenden Frau bereits 4 Wochen nach der Geburt einsetzen kann.

Wechsel von anderen empfängnisverhütenden Methoden: Beim Wechsel von anderen Verhütungsmethoden auf SAYANA ist darauf zu achten, dass zum Zeitpunkt der ersten Injektion ein kontinuierlicher Empfängnischutz besteht, wobei der Wirkmechanismus von beiden Verhütungsmethoden zu berücksichtigen ist (z.B. hat die erste Injektion bei Patientinnen, die von oralen Kontrazeptiva zu SAYANA wechseln, innerhalb von 7 Tagen nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Pillen zu erfolgen).

Eingeschränkte Leberfunktion: Die Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von SAYANA sind nicht bekannt. Da SAYANA überwiegend hepatisch eliminiert wird, kann es möglicherweise von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur unzureichend metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Auswirkungen von Nierenerkrankungen auf die Pharmakokinetik von SAYANA sind nicht bekannt. Da SAYANA jedoch fast ausschließlich über die Leber eliminiert wird, sollte eine Dosisanpassung bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von SAYANA vor der Menarche ist nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

Daten über die Anwendung bei jugendlichen Frauen (12 bis 18 Jahre) sind für i.m. verabreichtes MPA verfügbar (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1). Im Vergleich zu erwachsenen Frauen sind, abgesehen von Bedenken bezüglich der Abnahme der Knochendichte (BMD), bei jugendlichen Frauen nach der Menarche keine abweichenden Auswirkungen in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von SAYANA zu erwarten.

4.3 Gegenanzeigen

SAYANA ist kontraindiziert

- bei Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- während der Schwangerschaft oder bei Verdacht darauf.
- bei Patientinnen mit bekannten oder vermuteten bösartigen Erkrankungen der Brust oder Geschlechtsorgane.
- bei Patientinnen mit vaginalen Blutungen ungeklärter Ursache.
- bei Patientinnen mit schweren Funktionsstörungen der Leber.
- bei Patientinnen mit Knochenerkrankungen aufgrund von Stoffwechselstörungen.
- bei Patientinnen mit aktiven thromboembolischen Erkrankungen sowie bei Patientinnen mit akuten oder in der Anamnese aufgetretenen zerebrovaskulären Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abnahme der Knochendichte

Die Anwendung von subkutan verabreichtem Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA-SC) führt zu erniedrigten Estrogenspiegeln im Blut und wird mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte in Verbindung gebracht, basierend auf den bekannten Auswirkungen von Estrogenmangel im Wiederaufbausystem der Knochen. Die Abnahme der Knochendichte steigt mit zunehmender Anwendungsdauer, scheint sich jedoch nach Absetzen von DMPA-SC wieder zu bessern, wenn die ovarielle Estrogenproduktion wieder ansteigt.

Der Verlust der Knochendichte ist während des Heranwachsens und im frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, zumal diese Zeitspanne als kritisch für das Knochenwachstum anzusehen ist. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von DMPA-SC bei jüngeren Frauen zu einer Verringerung des Knochendichtehöchstwertes und zu einem Risikoanstieg für Frakturen im späteren Leben (z.B. nach der Menopause) führt.

Eine klinische Studie zur Beurteilung der Wirkung von DMPA-IM (Depocon) auf die Knochendichte jugendlicher Frauen hat gezeigt, dass die Anwendung mit einem statistisch signifikanten Rückgang der Knochendichte (BMD) im Vergleich zu den Ausgangswerten verbunden war. Nach dem Absetzen von DMPA-IM bei jugendlichen Frauen dauerte der Rückgang der durchschnittlichen Knochendichte auf die Ausgangswerte für die Lendenwirbelsäule 1,2 Jahre, für die Hüfte 4,6 Jahre und für den Oberschenkelhals 4,6 Jahre (siehe Abschnitt 5.1). Bei einigen Teilnehmerinnen ging die Knochendichte während der Nachbeobachtungsdauer jedoch nicht vollständig auf die Ausgangswerte zurück, und die Langzeitergebnisse für diese Gruppe sind nicht bekannt. Eine Anwendung von SAYANA bei jugendlichen Frauen ist möglich, jedoch nur, nachdem andere Verhütungsmethoden mit der Patientin besprochen und als ungeeignet oder inakzeptabel bewertet wurden.

Eine groß angelegte Beobachtungsstudie über vorwiegend erwachsene Anwenderinnen von Kontrazeptiva zeigte, dass die Anwendung von DMPA-IM nicht zu einem erhöhten Risiko von Knochenfrakturen führte. Wichtig ist, dass diese Studie nicht klären konnte, ob DMPA die Frakturnrate im späteren Leben beeinflusst (siehe Abschnitt 5.1 – Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Anwendung von DMPA-IM bei Frauen im gebärfähigen Alter).

Eine sorgfältige erneute Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses der Behandlung ist bei Frauen aller Altersstufen durchzuführen, die SAYANA für einen über 2 Jahre hinausgehenden Zeitraum anwenden möchten. Speziell bei Frauen, die aufgrund ihrer Lebensweise und/oder medizinischer Risikofaktoren ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollten vorrangig andere Verhütungsmethoden als SAYANA in Betracht gezogen werden. Bedeutende Risikofaktoren für Osteoporose sind u.a.

- Alkoholmissbrauch und/oder Rauchen
- Dauertherapie mit Arzneimitteln, die die Knochendichte verringern können, z.B. Antikonvulsiva oder Kortikosteroide
- Niedriger Body-Mass-Index oder Essstörungen, z.B. Anorexia nervosa oder Bulimie
- Fraktur nach leichtem Trauma in der Anamnese
- Osteoporose bei Familienmitgliedern

Weitere Informationen zu Veränderungen der Knochendichte bei erwachsenen und jugendlichen Frauen werden in Abschnitt 5.1 angeführt. Die Zufuhr von ausreichend Kalzium und Vitamin D über die Nahrung oder mittels Ersatzpräparaten ist für die Gesundheit der Knochen bei Frauen jeglichen Alters wichtig.

Unregelmäßiger Zyklus

Bei den meisten Frauen kam es unter der Anwendung von SAYANA zu abweichenden Blutungszyklen. Die Patientinnen sind über die Möglichkeit von Menstruationsstörungen und über eine eventuell verzögerte Ovulation nach Absetzen des Arzneimittels in ausreichendem Maße aufzuklären. Bei fortgesetzter Anwendung wurde vermehrt über ein vollständiges Ausbleiben der Monatsblutung berichtet und weniger über unregelmäßige Blutungen. Nach der Verabreichung einer 4. Dosis von SAYANA berichteten 39 % der Patientinnen über das Ausbleiben der Monatsblutung im 6. Monat, im 12. Anwendungsmonat waren es bereits 56,5 %. Die Veränderung der Menstruationszyklen aus drei durchgeführten Kontrazeptionsstudien wird in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Abbildung 1 zeigt die prozentuale Zunahme des Ausbleibens der Monatsblutung in der 12-Monats-Studie. Abbildung 2 gibt Aufschluss über den Anteil der

Patientinnen, die während dieser Zeitspanne entweder Schmierblutungen oder normale Blutungen oder beides hatten. Zusätzlich zum Ausbleiben der Monatsblutung kam es zu veränderten Blutungsmustern wie Zwischenblutungen, Menorrhagien und Metrorrhagien. Wenn die Blutungsstörungen im Zusammenhang mit SAYANA andauern oder schwerwiegend sind, soll eine geeignete Untersuchung und Behandlung durchgeführt werden.

Abbildung 1: Prozentuales Auftreten von Amenorrhoe bei mit SAYANA behandelten Patientinnen
Quelle: 30-Day Month Contraception Studies (ITT Population, N=2053)

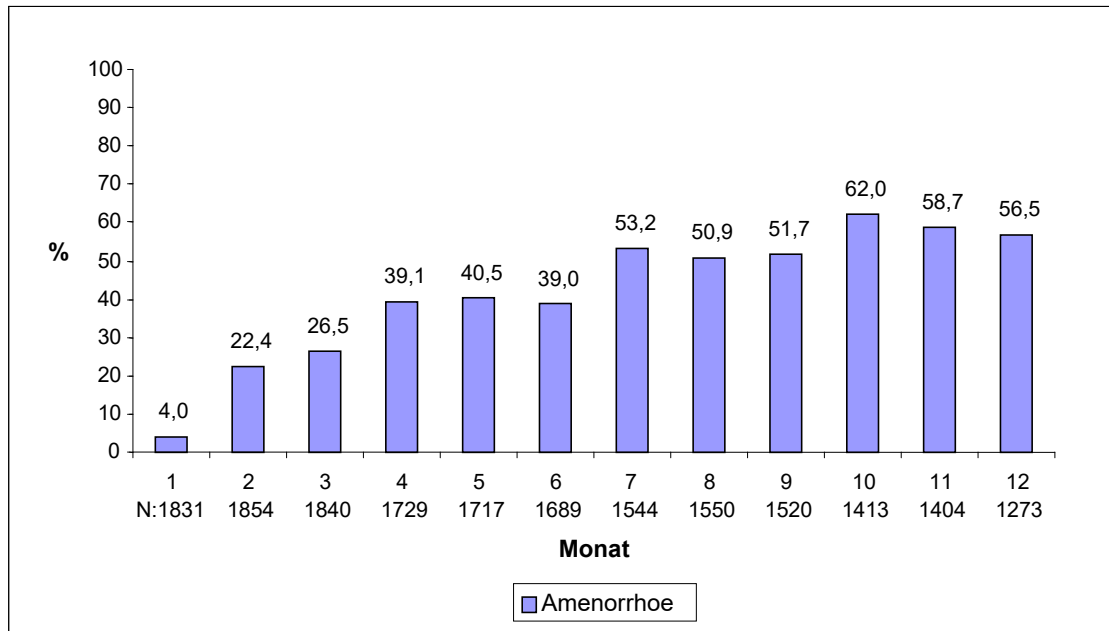
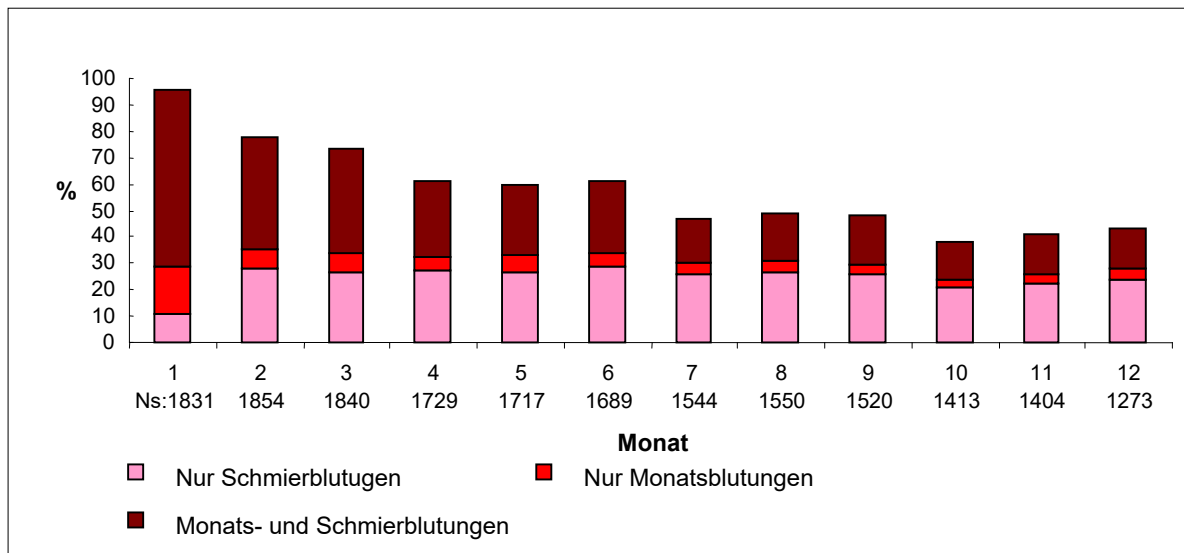


Abbildung 2: Auftreten von Monats- bzw. Schmierblutungen bei mit SAYANA behandelten Patientinnen
Quelle: 30-Day Month Contraception Studies (ITT Population, N=2053)



Krebsrisiko

Die langfristige, einzelfallkontrollierte Überwachung von Patientinnen, die 150 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) intramuskulär anwendeten, ergab keine Hinweise auf ein erhöhtes Allgemeinrisiko für Krebserkrankungen an Eierstöcken, Leber oder Gebärmutterhals. Die Anwendung über einen längeren Zeitraum hinweg senkt das Risiko, an Korpuskarzinom zu erkranken.

Brustkrebs tritt bei Frauen unter 40 Jahren selten auf, unabhängig davon, ob sie hormonelle Verhütungsmethoden anwenden oder nicht.

Ergebnisse epidemiologischer Studien verweisen hinsichtlich des Brustkrebsrisikos auf einen geringen Unterschied zwischen aktiven und ehemaligen Anwenderinnen von hormonellen Kontrazeptiva und Frauen, die nie hormonelle Verhütungsmittel angewendet haben. Das höhere Risiko bei aktiven und ehemaligen DMPA-Anwenderinnen ist insbesondere bei jungen Frauen (siehe unten) im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering und besteht 10 Jahre nach der letzten Anwendung nicht mehr. Die Dauer der Anwendung scheint nicht von Bedeutung zu sein.

Mögliche Anzahl zusätzlicher Fälle von Brustkrebs, diagnostiziert bis zu 10 Jahre nach Absetzen von Gestagen-Injektionen*

Alter bei der letzten DMPA-Anwendung	Anzahl der Fälle pro 10.000 Nichtanwenderinnen	Mögliche zusätzliche Fälle pro 10.000 DMPA-Anwenderinnen
20	Weniger als 1	Deutlich weniger als 1
30	44	2-3
40	160	10

*basierend auf einer 5jährigen Anwendungsdauer

Thromboembolische Erkrankungen

Obwohl kein kausaler Zusammenhang für das Auftreten thrombotischer oder thromboembolischer Erkrankungen durch Medroxyprogesteronacetat (MPA) nachgewiesen werden konnte, dürfen Patientinnen, bei denen z.B. Lungenembolie, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Thrombosen der Netzhaut oder tiefe Venenthrombosen während der Therapie auftraten, nicht wieder mit SAYANA behandelt werden. Es gibt keine klinischen Untersuchungen von Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese. Ebenso sind keine Informationen verfügbar, welche die Unbedenklichkeit der Anwendung von SAYANA bei dieser Patientengruppe belegen.

Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion ist die entsprechende Therapie umgehend einzuleiten. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Erkrankungen des Auges

Bei einem plötzlich auftretenden Teil- oder Vollverlust des Sehvermögens oder bei raschem Einsetzen von vortretenden Augen, Doppeltsehen oder Migräne ist von einer weiteren Behandlung umgehend abzusehen. Sollte bei der Untersuchung ein Papillenödem oder eine Gefäßverletzung der Retina diagnostiziert werden, darf die Behandlung mit SAYANA keinesfalls wieder aufgenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Änderung des Körpergewichts

Gewichtsveränderungen sind häufig, aber nicht vorhersehbar. In den Phase III-Studien wurde das Körpergewicht über 12 Monate beobachtet. Die Hälfte (50 %) der Frauen blieb innerhalb von 2,2 kg ihres Anfangskörpergewichts. 12 % der Frauen nahmen mehr als 2,2 kg ab, und 38 % der Frauen nahmen mehr als 2,3 kg zu.

Flüssigkeitsretention

Progesteron kann nachweislich zur Flüssigkeitsretention führen. Daher ist bei der Behandlung von Patientinnen mit bestehenden Erkrankungen, die den Flüssigkeitshaushalt ungünstig beeinflussen, besondere Vorsicht geboten.

Rückkehr der Ovulation

Nach einer einmaligen Gabe von SAYANA betrug die kumulative Rückkehrate zur Ovulation nach einem Jahr 97,4 %, wie Plasma-Progesteron-Messungen bei 38 von 39 Patientinnen ergaben. Nach dem therapeutischen Fenster von 14 Wochen war die früheste Ovulation eine Woche danach festzustellen. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Eintritt der Ovulation betrug 30 Wochen. Die Patientinnen sind

darauf hinzuweisen, dass eine Möglichkeit für eine verzögerte Ovulation nach Anwendung von SAYANA gegeben ist, unabhängig von der Anwendungsdauer. Eine Amenorrhoe bzw. unregelmäßige Menstruation nach dem Absetzen der hormonellen Kontrazeption kann allerdings auf eine Grunderkrankung mit unregelmäßiger Menstruation, insbesondere auf ein polyzystisches ovarielles Syndrom zurückzuführen sein.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Schutz vor sexuell übertragbaren Infektionen

Frauen sind darauf hinzuweisen, dass SAYANA nicht vor sexuell übertragbaren Infektionen (*sexually transmitted infections*, STI) schützt. Dies gilt auch für HIV-Infektionen (AIDS). Andererseits ist DMPA eine sterile Injektion und setzt behandelte Frauen bei vorschriftsmäßiger Anwendung keinem Risiko für STI aus. Durch Safer-Sex-Praktiken (Maßnahmen für sichereren Sex), einschließlich der vorschriftsmäßigen und ständigen Verwendung von Kondomen, kann die Übertragung von STI, einschließlich HIV, durch sexuellen Kontakt verringert werden.

Der Nutzen unterschiedlicher Verhütungsmittel und deren Risiken müssen für jede Frau individuell beurteilt werden.

Kohlehydrate/Stoffwechsel

Bei einigen Patientinnen kam es unter der Behandlung mit Gestagenen zu einer reduzierten Glukosetoleranz. Patientinnen, die an Diabetes leiden, sind daher besonders zu überwachen.

Leberfunktion

Bei Auftreten eines Ikterus während der Behandlung mit SAYANA sollte in Erwägung gezogen werden, SAYANA künftig nicht mehr zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.3).

Hypertonie und Erkrankungen des Fettstoffwechsels

Es liegen begrenzte Hinweise auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen vor, die an Hypertonie oder Erkrankungen des Fettstoffwechsels leiden und mit injizierbaren Gestagen-Monopräparaten verhütet haben. Wenn unter der Behandlung mit SAYANA Hypertonie auftritt und/oder der Anstieg des Blutdrucks mit Hilfe von blutdrucksenkenden Medikamenten nicht angemessen kontrolliert werden kann, ist die Behandlung mit SAYANA abzubrechen. Zusätzliche Risikofaktoren für arterielle thrombotische Erkrankungen beinhalten: Hypertonie, Rauchen, Alter, Erkrankungen des Fettstoffwechsels, Migräne, Fettleibigkeit, positive Familienanamnese, Erkrankungen der Herzklappen, Vorhofflimmern.

SAYANA ist mit Vorsicht bei Patientinnen mit einem oder mehreren dieser genannten Risikofaktoren anzuwenden.

Sonstige Erkrankungen

Folgende Erkrankungen wurden sowohl während der Schwangerschaft als auch bei Einnahme von Sexualhormonen berichtet, ein Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagenen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden: Ikterus und/oder Pruritus durch Cholestase; Bildung von Gallensteinen; Porphyrie; Systemischer Lupus Erythematodes; Hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Wenn solche Symptome/Risikofaktoren auftreten, muss der Nutzen von SAYANA gegen mögliche Risiken bei jeder einzelnen Frau abgewogen werden und mit der Frau diskutiert werden, bevor sie sich für die Anwendung entscheidet. Bei einer Verschlechterung, Exazerbation bzw. dem ersten Auftreten eines derartigen Symptoms bzw. Risikofaktors muss die Frau Ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt muss dann entscheiden, ob SAYANA abgesetzt werden soll.

Laboruntersuchungen

Der Laborarzt ist über eine Behandlung mit Gestagenen in Kenntnis zu setzen, sofern relevante Proben eingereicht werden. Der Arzt muss darüber informiert werden, dass es durch eine derartige Behandlung bei gewissen Hormon- und Leberfunktionstests sowie einzelnen Blutbestandteilen zu Abweichungen kommen kann:

- a) Die Plasma/Harn-Steroide sind herabgesetzt (z.B. Progesteron, Estradiol, Pregnanol, Testosteron, Cortisol).
- b) Die Plasma- und Harn-Gonadotropin-Spiegel sind herabgesetzt (z.B. LH, FSH).
- c) Die Konzentrationen von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) sind herabgesetzt.

Sonstige Bestandteile

Da dieses Arzneimittel Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat enthält, sind allergische Reaktionen, insbesondere Bronchospasmen (auch zu einem späteren Zeitpunkt) möglich. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 104 mg/0,65 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit SAYANA durchgeführt.

Von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln einschließlich oraler Antikoagulanzen wurde selten berichtet, ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht nachgewiesen. Bei Patientinnen, die zusätzliche Arzneimittel anwenden, ist auf das mögliche Auftreten von Wechselwirkungen zu achten.

In vitro wird MPA primär durch Hydroxylierung von CYP3A4 metabolisiert. Spezifische Arzneimittel-Interaktionsstudien zur Untersuchung klinischer Effekte von CYP3A4-Induktoren oder-Inhibitoren auf MPA wurden nicht durchgeführt, somit sind klinische Wirkungen von CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

SAYANA wird zur Empfängnisverhütung eingesetzt.

Nach dem Absetzen von SAYANA kann es zu einer Verzögerung bei der Rückkehr der Fertilität (Empfängnis) kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

SAYANA ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Einige Berichte deuten auf einen Zusammenhang zwischen einer Gestagen-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft und Missbildungen der Genitalien männlicher und weiblicher Feten hin. Bei Anwendung von SAYANA während der Schwangerschaft oder im Falle, dass die Patientin während der Anwendung schwanger wird, muss sie über das Gefahrenpotenzial für den Fetus umgehend aufgeklärt werden.

Eine Studie ergab, dass Kinder aus unbeabsichtigten Schwangerschaften, die 1 bis 2 Monate nach Injektion von DMPA-IM (150 mg) auftraten, ein erhöhtes Risiko für ein reduziertes Geburtsgewicht haben, was seinerseits wiederum mit einem erhöhten Risiko für neonatalen Tod assoziiert ist. Das Gesamtrisiko ist jedoch gering, da Schwangerschaften unter Anwendung von DMPA-IM (150 mg) ungewöhnlich sind.

Untersuchungen an Kindern, die einer MPA-Exposition in utero ausgesetzt waren und bis ins Jugendlichenalter nachverfolgt wurden, ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit, einschließlich ihrer physischen, intellektuellen, sexuellen oder sozialen Entwicklung.

Stillzeit

Geringe Mengen des Wirkstoffes wurden in der Muttermilch nachgewiesen. Bei stillenden Müttern, die mit DMPA-IM (150 mg) behandelt wurden, war die Zusammensetzung, Qualität und Menge der Muttermilch

nicht negativ beeinflusst. Neugeborene und Kinder, die MPA über die Muttermilch ausgesetzt waren, wurden bezüglich Entwicklung und Verhalten bis zur Pubertät untersucht. Es wurden keine negativen Effekte festgestellt. Da jedoch nur begrenzt Daten zur Wirkung von MPA auf unter 6 Wochen alte, gestillte Säuglinge vorliegen, darf SAYANA frühestens 6 Wochen post partum verabreicht werden, nachdem das kindliche Enzymsystem bereits besser entwickelt ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SAYANA hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Ereignisse aus klinischen Studien:

Die folgende Tabelle enthält eine Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit, basierend auf kausalitätsbasierten Daten klinischer Studien, in denen 2.053 Frauen DMPA-SC als Empfängnisverhütung erhielten. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (> 5 %) waren Kopfschmerzen (8,9 %), Metrorrhagie (7,1 %), Gewichtszunahme (6,9 %), Ausbleiben der Regelblutung (6,3 %), und Reaktionen an der Injektionsstelle (6,1 %).

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Ereignisse aus der Überwachung nach Markteinführung:

Des Weiteren sind in nachstehender Aufstellung zusätzlich medizinisch bedeutsame Nebenwirkungen aus nach der Markteinführung gewonnenen Daten mit injizierbarem DMPA (i.m. oder s.c.) enthalten:

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>			Brustkrebs (siehe Abschnitt 4.4)	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Arzneimittel-überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)		anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention (siehe Abschnitt 4.4), gesteigerter oder herabgesetzter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, affektive Störungen, Reizbarkeit, abgeschwächte Libido	Nervosität, emotionale Störungen, Anorgasmie		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Migräne, Somnolenz		Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herz-erkrankungen		Tachykardie		
Gefäß-erkrankungen		Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4), Varizen, Hitzewallungen		Lungenembolie, Embolie und thromboembolische Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4), Thrombophlebitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Übelkeit	Blähungen und Völlegefühl		
Leber- und Gallen-erkrankungen				Gelbsucht, Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie, Hirsutismus, Dermatitis, Ekchymosen, Chloasmen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria	Erworbene Lipodystrophie	Hautdehnungsstreifen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten	Arthralgie, Muskelkrämpfe		Osteoporose, osteoporotische Frakturen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menometrorrhagie, Metrorrhagie, Menorrhagie (siehe Abschnitt 4.4), Dysmenorrhoe, Amenorrhoe, Vaginitis, Brustschmerz	Ovarialzysten, uterine Blutungen (unregelmäßig, verstärkt, verringert), vaginaler Ausfluss, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Beckenschmerzen, vulvovaginale Trockenheit, prämenstruelles Syndrom, schmerzempfindliche Brust, Brustvergrößerung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Reaktionen an der Injektionsstelle, persistierende Atrophie/Vertiefung/Grübchenbildung, Knötchen/Knotenbildung an der Injektionsstelle, Schmerzen, Druckschmerzen an der Injektionsstelle	Pyrexie	Asthenie, Verfärbungen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen	Gewichtszunahme (siehe Abschnitt 4.4), anomaler Zervixabstrich	Verringerung der Knochendichte (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Glukosetoleranz (siehe Abschnitt 4.4), anomale Leberenzyme	Gewichtsabnahme (siehe Abschnitt 4.4)	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Zusätzliche Maßnahmen außer dem Abbruch der Behandlung sind nicht erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: G03AC06

MPA ist ein Analogon von 17 α -Hydroxyprogesteron mit anti-estrogener, anti-androgener und antigonadotroper Wirkung.

DMPA-SC unterdrückt die Sekretion von Gonadotropinen und verhindert in der Folge die Follikelreifung und die Ovulation und führt zu einer Verdickung des Gebärmutterhalsschleims, was das Eindringen der Spermien in den Uterus verhindert. Das Zusammenwirken dieser Faktoren resultiert in einer kontrazeptiven Wirkung des Arzneimittels.

Änderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie über die Änderungen der Knochendichte innerhalb zweier Untersuchungsgruppen (DMPA-SC versus DMPA-IM) ergab nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren ähnliche Werte. Die Durchschnittswerte der Knochendichteänderung in der DMPA-SC-Gruppe werden in Tabelle 1 prozentual dargestellt.

Tabelle 1: Prozentuale Durchschnittswerte (Konfidenzintervall von 95 %) der Änderungen an Knochendichte, bezogen auf den Ausgangswert bei erwachsenen Frauen unter Anwendung von DMPA-SC

Behandlungsdauer	Lendenwirbelsäule		Hüfte		Oberschenkelhals	
	n	Ø – Änderung in % (95 % KI)	n	Ø – Änderung in % (95 % KI)	n	Ø – Änderung in % (95 % KI)
1 Jahr	166	-2,7 (-3,1 bis -2,3)	166	-1,7 (-2,1 bis -1,3)	166	-1,9 (-2,5 bis -1,4)
2 Jahre	106	-4,1 (-4,6 bis -3,5)	106	-3,5 (-4,2 bis -2,7)	106	-3,5 (-4,3 bis -2,6)

KI = Konfidenzintervall

In einer weiteren kontrollierten klinischen Studie an erwachsenen Frauen, die DMPA-IM bis zu 5 Jahre lang angewendet hatten, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme der Knochendichte in der Wirbelsäule und im Hüftknochen von durchschnittlich 5 bis 6 % beobachtet. Die Abnahme an Knochendichte war in den ersten zwei Jahren der Anwendung stärker ausgeprägt als in den folgenden Jahren. Die beobachteten durchschnittlichen Änderungen der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule betragen jeweils -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % und -5,4 % nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren. Die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in den Hüft- und Schenkelhalsknochen hatte ähnliche Ausmaße. Für zusätzliche Informationen siehe Tabelle 2.

Während der Nachbeobachtungphase nach Absetzen von DMPA-IM konnte eine Erhöhung der Knochendichte festgestellt werden, die annähernd den Ausgangswerten entsprach. Nach längerer Behandlungsdauer war die Wiederherstellungsrate der Knochendichte verlangsamt.

In derselben klinischen Studie wurden eine begrenzte Anzahl von Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren DMPA-IM angewendet hatten, nach dem Absetzen von DMPA-IM für 2 Jahre nachbeobachtet. Die Knochendichte erhöhte sich während des 2-jährigen Zeitraums nach Therapieende bis in den Ausgangsbereich. Zwei Jahre nach dem Absetzen der DMPA-Injektionen hatte die durchschnittliche Knochendichte in allen 3 Skelettabschnitten zugenommen, aber es bestanden weiterhin Defizite (siehe nachfolgende Tabelle 2).

Tabelle 2: Prozentuale Durchschnittswerte (Konfidenzintervall von 95 %) der Änderungen an Knochendichte, bezogen auf den Ausgangswert bei einer Gruppe erwachsener Frauen nach 5-jähriger Behandlung mit DMPA-IM und anschließendem 2-jährigen Nachbeobachtungszeitraum bzw. bei der Kontrollgruppe nach einem 7-jährigen Beobachtungszeitraum

Zeitraum	Wirbelsäule		Hüfte		Oberschenkelhals	
	DMPA	Kontrollgruppe	DMPA	Kontrollgruppe	DMPA	Kontrollgruppe
5 Jahre*						
n	33	105	21	65	34	106
Ø	-5,4 %	0,4 %	-5,2 %	0,2 %	-6,1 %	-0,3 %
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95 % KI	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
7 Jahre**						
n	12	60	7	39	13	63
Ø	-3,1 %	0,5 %	-1,3 %	0,9 %	-5,4 %	-0,0 %
(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95 % KI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

*Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit DMPA-IM behandelt wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die über diese Zeitspanne keine hormonelle Verhütungsmethode angewendet haben.

** Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit DMPA-IM behandelt wurden und über einen weiteren Zeitraum von bis zu 2 Jahren beobachtet wurden, in dem keine hormonellen Verhütungsmethoden angewendet wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die über den gesamten Zeitraum von 7 Jahren keine hormonelle Verhütungsmethode angewendet haben.

SD = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

Änderung der Knochendichte bei jugendlichen Frauen im Alter von 12 bis 18 Jahren

Ergebnisse einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit 150 mg DMPA-IM alle 12 Wochen über einen Zeitraum bis zu 240 Wochen (4,6 Jahre) mit einer Nachbeobachtungsphase bei weiblichen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren zeigten ebenfalls, dass die i.m.-Anwendung von Medroxyprogesteronacetat mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte gegenüber den Ausgangswerten assoziiert ist. Bei Frauen, die über einen Zeitraum von 60 Wochen mehr als 4 Injektionen erhielten, betrug die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule nach 240 Wochen (4,6 Jahren) -2,1 %; die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Hüfte und im Oberschenkelhalsknochen betrug -6,4 % bzw. -5,4 %. Siehe Tabelle 3. Im Gegensatz dazu ergab sich bei einer nicht vergleichbaren Gruppe unbehandelter Personen, die andere Ausgangswerte der Knochendichte als die DMPA-Anwenderinnen aufwiesen, nach 240 Wochen ein durchschnittlicher Anstieg der Knochendichte von Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals um 6,4 %, 1,7 % und 1,9 %.

Tabelle 3: Prozentuale Durchschnittswerte (Konfidenzintervall von 95 %) der Änderungen der Knochendichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert bei jugendlichen Frauen nach 60-wöchiger Behandlung mit ≥ 4 Injektionen pro 60-Wochen-Zeitraum nach Skelettabschnitt

Behandlungsdauer	DMPA-IM	
	N	Mittlere Änderung (%) [95 % KI]
BMD Hüfte		
Woche 60 (1,2 Jahre)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Woche 120 (2,3 Jahre)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Woche 180 (3,5 Jahre)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Woche 240 (4,6 Jahre)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD Oberschenkelhals		
Woche 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Woche 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]

Woche 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Woche 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
BMD Lendenwirbelsäule		
Woche 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Woche 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Woche 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Woche 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

KI = Konfidenzintervall

Im Nachbeobachtungszeitraum nach Abschluss der Behandlung erhielten jugendliche Teilnehmerinnen in derselben Studie mindestens 1 DMPA-Injektion und mindestens 1 BMD-Nachuntersuchung nach Absetzen von DMPA-IM, siehe Tabelle 4. Während der Behandlungsdauer in dieser Kohorte wurden median 9 Injektionen verabreicht. Zum Zeitpunkt der letzten DMPA-Injektion betrugen die prozentualen BMD-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in dieser Kohorte in der Wirbelsäule, Hüfte und im Oberschenkelhals -2,7 %, -4,1 % bzw. -3,9 %. Über die Zeit haben die mittleren BMD-Defizite nach dem Absetzen von DMPA-IM wieder die Ausgangswerte erreicht. Die Wiederherstellung auf die Ausgangswerte dauerte für die Wirbelsäule 1,2 Jahre, für die Hüfte 4,6 Jahre und für den Oberschenkelhals 4,6 Jahre. Hier muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass eine große Anzahl der Teilnehmerinnen die Studie nicht zu Ende geführt hat und die Ergebnisse nur auf einer geringen Teilnehmerzahl basieren und einige Teilnehmerinnen hatten bei der Knochendichte (BMD Hüfte) nach 240 Wochen immer noch Defizite. Eine längere Behandlungsdauer und Rauchen waren mit einer langsameren Erholung assoziiert. Siehe hierzu auch die nachfolgende Tabelle 4.

Tabelle 4: Prozentuale Durchschnittswerte (Konfidenzintervall von 95 %) der Änderungen der Knochendichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert bei jugendlichen Frauen nach dem Absetzen von DMPA

Woche nach Absetzen von DMPA	N	Mediane Anzahl von Injektionen	Mittlere prozentuale Änderung (SE) vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung	95 % KI	Mittlere prozentuale Änderung (SE) vom Ausgangswert bis zur Untersuchung nach Absetzen von DMPA	95 % KI
BMD Hüfte						
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]
BMD Oberschenkelhals						
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]
BMD Lendenwirbelsäule						

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]

SE = Standardfehler

KI = Konfidenzintervall

Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Anwendung von DMPA-IM (150 mg) bei Frauen im gebärfähigen Alter

Eine groß angelegte retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung der GPRD-Datenbank (General Practice Research Database) umfasste 41.876 Frauen, die DMPA zur Empfängnisverhütung anwendeten. Für die Studie lagen Daten für 6 bis 24 Monate vor der ersten DMPA-Anwendung und für durchschnittlich 5,5 Jahre nach der ersten DMPA-Injektion vor. Das Frakturrisiko war insgesamt in der DMPA-Kohorte im Vergleich zu Nichtanwenderinnen „vor“ und „nach“ der DMPA-Anwendung höher. Das Frakturrisiko wurde zwischen den Zeiträumen „nach“ der ersten DMPA-Injektion gegenüber dem Zeitraum „vor“ der ersten Injektion verglichen: Relatives Risiko (Incident Risk Ratio) = 1,01 (95 % KI: 0,92, 1,11). Dies legt nahe, dass DMPA nicht zu einem erhöhtem Frakturrisiko führt.

Der maximale Nachbeobachtungszeitraum betrug in dieser Studie 15 Jahre, daher können mögliche Auswirkungen von DMPA über den Zeitraum von 15 Jahren hinaus nicht erfasst werden. Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Anwendung von DMPA eine Auswirkung auf das Frakturrisiko im späteren Leben, d.h. nach der Menopause, hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Medroxyprogesteronacetat (MPA) im Anschluss an eine einmalig subkutan verabreichte SAYANA Injektion sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter von Medroxyprogesteronacetat (MPA) nach einer einmaligen subkutanen SAYANA Injektion bei gesunden Frauen (N=42)

	C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (Tag)	C_{91} (min) (ng/ml)	AUC_{0-91} (ng·Tag/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·Tag/ml)	$t_{1/2}$ (Tag)
Ø	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} = Serumspitzenkonzentration; T_{\max} = Zeitpunkt, an dem C_{\max} beobachtet wird;

AUC_{0-91} = Fläche innerhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve über 91 Tage; $t_{1/2}$ = Endhalbwertszeit;

1 Nanogramm = 10^3 Pikogramm.

Allgemeine Charakteristika

Resorption

Die Zeitspanne von der subkutanen Verabreichung von MPA bis zum Erreichen eines therapeutischen Niveaus ist verhältnismäßig kurz. Die mittlere T_{\max} wird ungefähr eine Woche nach der Injektion erreicht. Spitzenkonzentrationen von MPA (C_{\max}) reichen im Allgemeinen von 0,5 bis 3,0 ng/ml mit einer mittleren C_{\max} von 1,5 ng/ml nach einer einmaligen subkutanen Injektion.

Auswirkungen aufgrund unterschiedlicher Einstichstellen

SAYANA wurde zwecks Erstellung eines Zeitprofils der MPA-Konzentration sowohl in den vorderen Oberschenkel, als auch in den Bauch injiziert. MPA-Tiefstkonzentrationen (C_{\min} ; Tag 91) ergaben ähnliche Werte für die beiden möglichen Einstichstellen. Daraus konnte der Schluss gezogen werden, dass weder die eine, noch die andere Einstichstelle die kontrazeptive Wirkung von SAYANA negativ beeinflusst.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von MPA beträgt durchschnittlich 86 %. Vorwiegend bindet MPA an Serumalbumin, während keine Bindung an SHBG stattfindet.

Biotransformation

MPA wird in der Leber durch P450-Enzyme weitgehend metabolisiert. Der MPA-Metabolismus betrifft hauptsächlich Ring A und/oder eine Seitenketten-Reduktion, Abspaltung der Acetylgruppe, Hydroxylierung der Positionen 2, 6 und 21 oder eine Kombination dieser Reaktionen und resultiert so in der Bildung von mehr als 10 Metaboliten.

Elimination

Die Restkonzentrationen von MPA am Ende des Dosierungsintervalls (3 Monate) von SAYANA betragen im Allgemeinen weniger als 0,5 ng/ml und stehen im Einklang mit der offensichtlichen Endhalbwertszeit von rund 40 Tagen nach subkutaner Injektion. Die meisten MPA-Metaboliten werden als Glukuronidkonjugate und nur ein geringer Anteil als Sulfate mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Daten nach Einzeldosen ergaben keinen Hinweis auf Nicht-Linearität nach subkutaner Verabreichung im Dosierungsbereich von 50 bis 150 mg MPA. Das Verhältnis zwischen AUC oder der C_{min} und der subkutanen Dosis von MPA war linear. Es kam zu keiner wesentlichen Änderung der durchschnittlichen C_{max} mit steigenden Dosen.

Spezielle Populationen

Ethnische Zugehörigkeit

Studien an Frauen unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit ergaben sowohl in der Pharmakokinetik als auch -dynamik von MPA nach subkutaner Verabreichung keine Unterschiede, wobei eine Studie über Pharmakokinetik und -dynamik von MPA an asiatischen Frauen separat durchgeführt wurde.

Auswirkungen auf das Körpergewicht

Eine Dosisanpassung von SAYANA, basierend auf dem jeweiligen Körpergewicht, ist nicht erforderlich. Die Auswirkungen des Körpergewichtes auf die Pharmakokinetik von Medroxyprogesteronacetat wurde in einer Gruppe von 42 Frauen, deren Body-Mass-Index (BMI) von 18,2 bis 46,0 kg/m² reichte, ausgewertet. Die AUC₀₋₉₁-Werte für MPA betragen jeweils 68,5, 74,8 und 61,8 ng x Tag/ml bei Frauen in den entsprechenden BMI-Kategorien von ≤ 25 kg/m², > 25 bis ≤ 30 kg/m² und > 30 kg/m². Die durchschnittliche MPA C_{max} betrug 1,65 ng/ml bei Frauen mit einem BMI von ≤ 25 kg / m², 1,76 ng/ml bei Frauen mit einem BMI von > 25 bis ≤ 30 kg/m² und 1,40 ng/ml bei Frauen mit einem BMI > 30 kg/m². Die Bandbreite der Tiefstkonzentrationen (C_{min}) und der Halbwertszeit von MPA war innerhalb der drei BMI-Gruppen vergleichbar.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Aus pharmakodynamischer Sicht hängt die Dauer der Ovulationsunterdrückung vom Beibehalten therapeutischer MPA-Konzentrationen über das 13-wöchige Dosierungsintervall hinweg ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Medroxyprogesteronacetat hat bei Tieren zu unerwünschten Wirkungen auf die Reproduktion geführt und ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 3350

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumdihydrogenphosphat
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
Methionin
Povidon
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 5 Jahre

Nach Anbruch: Zur sofortigen Verwendung; nicht verbrauchter Inhalt ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

SAYANA 104 mg/0,65 ml Injektionssuspension ist als Einweg-Fertigspritze aus Glas (Typ 1 Glas Ph. Eur.) mit einer Inhaltmenge von 0,65 ml, verschlossen mit einem Gummistopfen (Bromobutylgummi) und einer Schutzkappe, erhältlich.

Es gibt Packungen mit jeweils einer Fertigspritze und einer 26G 3/8“ Nadel sowie Packungen mit jeweils sechs Fertigspritzen und sechs 26G 3/8“ Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise für die Handhabung

Vorbereitung

Nicht im Kühlschrank lagern. Stellen Sie sicher, dass das Arzneimittel vor der Injektion **Raumtemperatur** aufweist (um eine geeignete Viskosität der Suspension sicherzustellen). Die folgenden Bestandteile müssen verfügbar sein (Abbildungen 6 und 7).

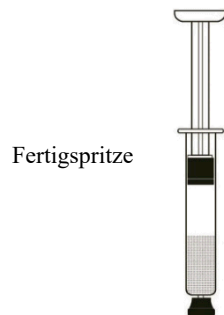


Abbildung 6

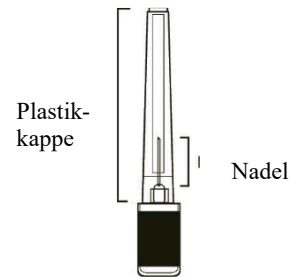


Abbildung 7

Bevor Sie die Injektion vornehmen, überprüfen Sie SAYANA, wie alle anderen parenteral zu verabreichenden Arzneimittel, bitte visuell auf eventuelle Verunreinigungen oder eine Verfärbung des Inhalts.

Vorbereitung der Spritze

Drehen Sie das Ende der Schutzkappe vorsichtig von der Nadel, um die Versiegelung zu brechen (Abbildung 8). Legen Sie sie beiseite.

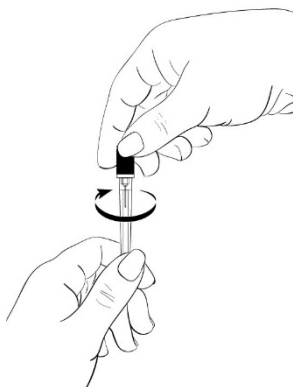
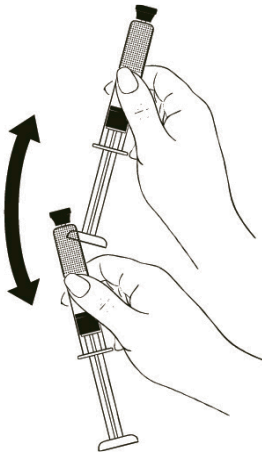


Abbildung 8

Halten Sie die Spritze nach oben gerichtet fest und schütteln Sie sie energisch mindestens 1 Minute lang, damit die Lösung gut gemischt ist (Abbildung 9).



Schütteln Sie 1 Minute lang energisch

Entfernen Sie dann die Schutzkappe von der Spritze

Abbildung 9

Halten Sie den Spritzenkörper fest und setzen Sie die bereits vorbereitete Nadel auf (Abbildung 10), indem Sie sie fest auf die Zylinderspitze drücken und dabei leicht drehen.

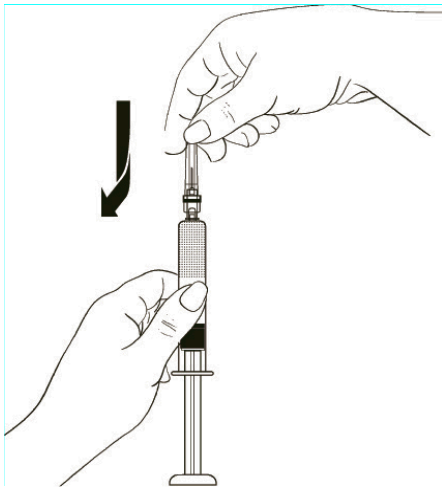


Abbildung 10

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-27204

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. September 2007

Datum der Verlängerung der Zulassung: 30. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.