

 13. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sayanaject, injektionsvæske, suspension**

**0. D.SP.NR.**

 28839

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Sayanaject

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 En enkeltdosisbeholder med 104 mg medroxyprogesteronacetat (MPA) i 0,65 ml injektionsvæske, suspension.

Hver forfyldt injektor indeholder 104 mg medroxyprogesteronacetat (MPA).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Methylparahydroxybenzoat (E218) – 1,04 mg pr. 0,65 ml

Propylparahydroxybenzoat (E216) – 0,0975 mg pr. 0,65 ml

Natrium – 2,47 mg pr. 0,65 ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektionsvæske, suspension

Hvid til offwhite homogen suspension

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Sayanaject er indiceret til langtidsvirkende antikonception hos kvinder. Hver subkutan injektion forhindrer ovulation og yder antikonception i mindst 13 uger (+/- 1 uge). Det bør tages med i overvejelserne, at tilbagevendende fertilitet (ovulation) kan forsinkes med op til et år (se pkt. 4.4).

Tab af knogletæthed kan forekomme hos kvinder i alle aldre, som anvender Sayanaject i længere tid (se pkt. 4.4): Inden administration af Sayanaject bør der udføres en risk/benefit-vurdering, hvor der også tages højde for reduktion i knogletætheden, som forekommer under graviditet og/eller amning.

Brug hos unge (12-18 år)

Brug af Sayanaject er kun indiceret hos unge, når andre antikonceptionsmetoder anses for at være uegnede eller uacceptable på grund af de ukendte langtidsvirkninger ved det knogletab, der er forbundet med brugen af Sayanaject, i den kritiske periode for knogleopbygning (se pkt. 4.4).

Sayanaject er ikke undersøgt hos kvinder under 18 år, men der foreligger data for intramuskulær depot-medroxyprogesteronacetat (DMPA i.m.) 150 mg hos denne population.

**4.2 Dosering og administration**

 Sayanaject kan administreres af sundhedspersonale, eller når læger og sundhedspersonalet anser det hensigtsmæssigt, injiceres af patienten selv, med lægelig opfølgning i overensstemmelse med lokale, kliniske retningslinjer.

Administration af Sayanaject skal indledes under tilsyn af en læge eller sundhedspersonale. Efter passende oplæring i injektionsteknik og tidsplan for administration samt med den nødvendige lægelige opfølgning kan patienter selv injicere Sayanaject, hvis lægen eller sundhedspersonalet afgør, at det er hensigtsmæssigt.

Enkeltdosisbeholderen med Sayanaject skal have stuetemperatur. Den skal rystes grundigt lige før brug for at sikre, at den dosis, der gives, udgør en ensartet suspension. Indholdet er fuldstændigt forseglet i injektorens kammer. Injektoren skal aktiveres før brug. Ved aktiveringen gennembrydes en indre forsegling, så lægemidlet kan komme ud gennem nålen, når kammeret trykkes sammen. Væsken fylder ikke kammeret helt. Der er en lille luftboble oven over væsken. Dosis administreres som en subkutan injektion (s.c.) foran på låret eller i maven. Når injektionen gives, skal injektoren bruges med nålen nedad. Dette sikrer, at den fulde dosis væske leveres gennem nålen. **Medicinen skal injiceres langsomt i løbet af 5-7 sekunder.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Blanding af lægemidlet*** Sørg for at enkeltdosisbeholderen med Sayanaject har **stuetemperatur**.
 |  |
| * Hold godt fast om injektoren ved studsen.
* Ryst injektoren grundigt i mindst 30 sekunder for at blande lægemidlet.
 | Step04a-01 |
| * Lægemidlet skal se hvidt og ensartet ud. Hvis det ikke gør det, skal du kassere injektoren og bruge en ny.
* Hvis du ser, at der siver væske ud, eller der er et andet problem, skal du kassere injektoren og bruge en ny.
* Hvis du ikke injicerer lægemidlet med det samme, skal du gentage blandingen af lægemidlet.
 | Step04b-01 |
| **Aktivering af injektoren** |  |
| * Hold godt fast i injektoren ved studsen og sørg for, at nålehætten peger opad. Pas på ikke at trykke kammeret sammen.
* Hold fast i nålehætten med den anden hånd.
 | Image05a |
| * Tryk nålehætten kraftigt ned mod studsen, indtil den ikke kan komme længere. Injektoren er nu aktiveret.
 | Image05b |
| * Træk nålehætten af og kassér den.
 | Image05c |

Se **brugsanvisningen** i indlægssedlen for at få **en fuld beskrivelse** af klargøring og indgivelse af en injektion.

Voksne

*Første injektion:* For at opnå fuld antikonceptiv virkning i den første cyklus skal der gives en s.c. injektion på 104 mg i løbet af de første fem dage af en normal menstruationscyklus. Hvis injektionen udføres i overensstemmelse med disse instruktioner, er der ikke brug for yderligere antikonceptionsmetoder.

*Yderligere doser:* Den anden dosis og de derpå følgende injektioner skal gives med 13 ugers mellemrum. Så længe injektionen gives senest syv dage efter dette tidspunkt, er der ikke brug for yderligere antikonceptionsmetoder (f.eks. barrieremetoder). Hvis perioden fra den foregående injektion af en eller anden grund er længere end 14 uger (13 uger plus 7 dage), skal graviditet udelukkes, før den næste injektion gives. Virkningen af Sayanaject afhænger af, at den anbefalede doseringsplan for administration overholdes.

Kvinder bør revurderes periodisk i henhold til klinisk praksis mindst hvert år for at afgøre, om Sayanaject stadig er den bedste mulighed for den enkelte kvinde.

*Postpartum:* Hvis patienten ikke ammer, bør injektionen gives inden for 5 dage postpartum (for at øge sikkerheden for, at patienten ikke er gravid). Hvis injektionen gives på et andet tidspunkt, skal graviditet udelukkes.

Hvis patienten ammer, bør injektionen tidligst gives seks uger postpartum, når spædbarnets enzymsystem er mere udviklet (se pkt. 4.6).

Det er påvist, at kvinder, der får ordineret Sayanaject i det umiddelbare puerperium, kan opleve langvarig og kraftig blødning. Lægemidlet bør derfor anvendes med forsigtighed i puerperiet. Kvinder, der overvejer at bruge lægemidlet umiddelbart efter fødslen eller en abort, bør informeres om, at risikoen for kraftig eller langvarig blødning kan blive forøget. Hos en postpartum patient, der ikke ammer, kan ovulation som bekendt finde sted så tidligt som i uge 4.

*Skift fra andre antikonceptionsmetoder:* Ved skift fra andre antikonceptionsmetoder bør Sayanaject gives på en måde, der sikrer fortsat antikonceptiv virkning på basis af begge metoders virkningsmekanisme (f.eks. skal patienter, der skifter fra p-piller, have den første injektion med Sayanaject inden for 7 dage efter den sidste aktive pille).

*Nedsat leverfunktion:* Virkningen af leversygdom på Sayanajects farmakokinetik er ikke kendt. Da Sayanaject overvejende elimineres via leveren, kan det være dårligt metaboliseret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion:* Virkningen af nyresygdom på Sayanajects farmakokinetik er ikke kendt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig hos kvinder med nyreinsufficiens, da Sayanaject næsten udelukkende elimineres ved metabolisering i leveren.

Pædiatrisk population

Sayanaject er ikke indiceret før menarche (se pkt. 4.1). Der foreligger data for unge kvinder (12-18 år) for i.m. administration af MPA (se pkt. 4.4 og 5.1). Ud over bekymringer vedrørende tab af knogletæthed forventes sikkerheden og virkningen af Sayanaject at være den samme for unge efter menarche som for voksne kvinder.

**4.3 Kontraindikationer**

 Medroxyprogesteronacetat er kontraindiceret

* hos patienter med kendt hypersensitivitet over for MPA eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* ved kendt eller formodet graviditet.
* hos kvinder med kendt eller formodet malignitet i bryst eller genitalier.
* hos patienter med ikke-diagnosticeret vaginal blødning.
* hos patienter med svært nedsat leverfunktion.
* hos patienter med metabolisk knoglesygdom.
* hos patienter med aktiv tromboembolisk sygdom og hos patienter med nuværende eller tidligere cerebralvaskulær sygdom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler:

*Tab af knogletæthed:*

Brug af depot-medroxyprogesteronacetat subkutant (DMPA s.c.) sænker østrogenniveauet i serum og er forbundet med signifikant tab af knogletæthed, som skyldes den kendte virkning af østrogenmangel på knoglernes remodelleringsproces. Knogletabet bliver større, jo længere lægemidlet anvendes, men knogletætheden synes at øges, efter at DMPA s.c. er seponeret, og produktionen af østrogen i ovarierne stiger.

Dette tab af knogletæthed er særligt bekymrende i ungdommen og tidligt i voksenlivet – en afgørende periode for knoglevækst. Det vides ikke, om brugen af DMPA s.c. hos yngre kvinder vil reducere den maksimale knoglemasse og øge risikoen for fraktur senere i livet, dvs. efter overgangsalderen.

Et studie til vurdering af virkningen af DMPA i.m. (Depo-Provera) på knogletætheden hos unge kvinder viste, at brugen af det var forbundet med en statistisk signifikant nedgang i knogletætheden i forhold til baseline. Efter seponering af DMPA i.m. hos unge tog det 1,2 år i columna lumbalis, 4,6 år i hele hoften og 4,6 år i collum femoris for den gennemsnitlige knogletæthed at vende tilbage til baselineværdier (se pkt. 5.1). Hos nogle deltagere vendte knogletætheden dog ikke helt tilbage til baseline under opfølgning, og resultatet på lang sigt er ikke kendt i denne gruppe. Sayanaject kan anvendes hos unge, men kun efter at andre antikonceptionsmetoder har været drøftet med patienterne og er blevet vurderet uegnede eller uacceptable.

Et stort observationsstudie med hovedsageligt voksne kvinder som brugte antikonception viste, at brug af DMPA i.m. ikke øgede risikoen for knoglefrakturer. Det er vigtigt at bemærke, at dette studie ikke kunne afgøre, om brug af DMPA har en virkning på frakturhyppigheden senere i livet (se pkt. 5.1 – Forholdet mellem frakturforekomst og brug af DMPA i.m. hos kvinder i den fødedygtige alder).

Hos kvinder i alle aldre bør der foretages en omhyggelig re-evaluering af risici og fordele ved behandlingen for dem, der ønsker at fortsætte brugen i mere end 2 år. Især hos kvinder med signifikant risiko for osteoporose på grund af livsstil og/eller medicinske faktorer bør andre antikonceptionsmetoder overvejes inden brug af Sayanaject.

Signifikante risikofaktorer for osteoporose omfatter:

* Alkoholmisbrug og/eller brug af tobak
* Kronisk brug af lægemidler, der kan reducere knoglemassen, f.eks. antiepileptika eller kortikosteroider
* Lavt BMI eller spiseforstyrrelse, f.eks. anoreksi eller bulimi
* Tidligere lavenergifraktur
* Anamnese med familiær forekomst af osteoporose

Se pkt. 5.1 for at få yderligere oplysninger om ændringer i knogletætheden hos både voksne og unge kvinder. Tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin, enten via kosten eller som tilskud, er vigtigt for knoglesundheden hos kvinder i alle aldre.

*Menstruationsforstyrrelser*:

De fleste kvinder, der bruger DMPA-subkutan injektion, har oplevet en ændring i det menstruelle blødningsmønster. Patienter skal have hensigtsmæssig rådgivning om sandsynligheden for menstruationsforstyrrelser og den potentielle forsinkelse af ovulationen. Ved fortsat brug af DMPA-subkutan injektion oplevede færre kvinder uregelmæssig blødning, og flere oplevede amenorré. Efter at have fået den fjerde dosis oplevede 39 % af kvinderne amenorré i løbet af 6. måned. I løbet af 12. måned oplevede 56,5 % af kvinderne amenorré. Ændringerne i menstruationsmønstret fra de tre antikonceptionsforsøg er vist i figur 1 og 2. Figur 1 viser stigningen i procent af kvinder, der oplevede amenorré i 12 måneders studiet. Figur 2 viser den procentdel af kvinderne, der oplevede pletblødning alene, blødning alene samt blødning og pletblødning i samme tidsperiode. Ud over amenorré omfattede ændrede blødningsmønstre intermenstruel blødning, menorragi og metrorragi. Hvis unormal blødning i forbindelse med DMPA-subkutan injektion fortsætter eller er meget kraftig, bør der indledes en hensigtsmæssig undersøgelse og behandling.

**Figur 1. Procentdel af kvinder med amenorré behandlet med DMPA-subkutan injektion pr. 30-dages måned – antikonceptionsstudier (ITT-population, N=2053)**



**Figur 2. Procentdel af kvinder med blødning og/eller pletblødning behandlet med DMPA-subkutan injektion pr. 30-dages måned – antikonceptionsstudier (ITT-population, N=2053)**



*Cancerrisici:*

Ved case-kontrolleret langtidsovervågning af brugere af 150 mg DMPA i.m. blev der ikke fundet nogen generel øget risiko for ovarie-, lever- eller cervikal cancer, men der blev fundet en langvarig, beskyttende virkning med reduktion af risikoen for endometriecancer hos populationen af brugere.

Brystcancer forekommer sjældent blandt kvinder under 40 år, uanset om de anvender hormonelle antikonceptionsmidler eller ej.

Resultater fra visse epidemiologiske studier tyder på en lille forskel i risikoen for at få sygdommen hos nuværende og nylige brugere sammenlignet med ikke-brugere. En eventuel øget risiko hos nuværende og nylige DMPA-brugere er lille i forhold til den overordnede risiko for brystcancer, især hos unge kvinder (se nedenfor), og den er ikke tydelig efter 10 år siden sidste anvendelse. Varigheden af brugen synes ikke at være vigtig.

**Muligt antal yderligere tilfælde af brystcancer diagnosticeret op til 10 år efter ophør med injicerbare progestogener\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alder ved sidste brug af DMPA | Antal tilfælde pr. 10.000 kvinder, der er ikke-brugere  | Mulige yderligere tilfælde pr. 10.000 DMPA-brugere |
| 20 | Færre end 1  | Langt færre end 1 |
| 30 | 44  | 2-3 |
| 40 | 160 | 10 |

\*baseret på brug i 5 år

*Tromboemboliske sygdomme*

Selvom MPA ikke er blevet kausalt forbundet med induktion af trombotiske eller tromboemboliske sygdomme, bør der ikke ske fornyet administration af Sayanaject til patienter, der udvikler en sådan lidelse, f.eks. lungeemboli, cerebralvaskulær sygdom eller retinal trombose eller dyb venetrombose, mens de behandles med Sayanaject. Kvinder med tromboliske sygdomme i anamnesen er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg, og der foreligger ingen data, som kan understøtte sikkerheden af brug af Sayanaject hos denne population.

*Anafylaksi og anafylaktiske reaktioner*

Hvis der forekommer en anafylaktisk reaktion, skal der indledes passende behandling. Alvorlige anafylaktiske reaktioner kræver akut lægebehandling.

*Øjensygdomme*

Lægemidlet må ikke administreres igen, før der er foretaget en undersøgelse, hvis der pludselig forekommer delvist eller fuldstændigt synstab, eller hvis der pludselig opstår proptosis, diplopi eller migræne. Hvis en undersøgelse påviser papilødem eller retinale vaskulære læsioner, må lægemidlet ikke administreres igen**.**

Forsigtighedsregler

*Vægtændringer*

Vægtændringer er almindelige, men uforudsigelige. I fase 3-studier blev kropsvægten fulgt over 12 måneder. Vægten hos halvdelen (50 %) af kvinderne forblev inden for 2,2 kg af den oprindelige kropsvægt. 12 % af kvinderne tabte mere end 2,2 kg, og 38 % af kvinderne tog mere end 2,3 kg på.

*Væskeretention*

Det er påvist, at gestagener kan forårsage en vis grad af væskeretention, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af eventuelle patienter med en allerede eksisterende medicinsk tilstand, som kan blive påvirket negativt af væskeretention.

*Tilbagevendende ovulation*

Efter én enkelt dosis DMPA-subkutan injektion var den kumulative rate for tilbagevendende ovulation målt ved hjælp af plasmaprogesteron 97,4 % (38/39 patienter) ét år efter administration. Efter det 14-ugers behandlingsvindue var den tidligste tilbagevenden til ovulation én uge, og medianperioden til ovulation var 30 uger. Kvinder skal rådgives, om at der er en risiko for forsinkelse af ovulationen efter brug af denne metode, uanset brugsvarigheden. Det anerkendes dog, at amenorré og/eller uregelmæssig menstruation efter seponering af hormonel antikonception kan skyldes en underliggende sygdom, der er forbundet med menstruel uregelmæssighed, især polycystisk ovariesyndrom.

*Psykiske forstyrrelser*

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

*Beskyttelse mod seksuelt overførte infektioner*

Kvinder skal rådgives om, at Sayanaject ikke beskytter mod seksuelt overførte infektioner, herunder HIV-infektion (AIDS). Dog er DMPA en steril injektion, som ikke udsætter dem for seksuelt overførte infektioner, hvis den anvendes som anvist. Sikker sex, herunder korrekt og konsekvent brug af kondom, nedsætter overførslen af seksuelt overførte infektioner, herunder HIV-infektion, gennem seksuel kontakt.

Fordele og risici ved antikonception skal vurderes individuelt for hver kvinde.

*Kulhydrat/metabolisme*

Nogle patienter, der får gestagener, kan udvise et fald i glucosetolerancen. Diabetespatienter skal overvåges omhyggeligt, når de modtager en sådan behandling.

*Leverfunktion*

Hvis der udvikles gulsot hos en kvinde, der får Sayanaject, bør det overvejes at undlade fornyet administration af lægemidlet (se pkt. 4.3).

*Hypertension og lipidforstyrrelser*

Begrænset evidens tyder på, at der er en lidt forøget risiko for kardiovaskulære hændelser blandt kvinder med hypertension eller lipidforstyrrelser, som bruger injektionspræparater med gestagen alene. Hvis der forekommer hypertension under behandling med Sayanaject, og/eller et forhøjet blodtryk ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt ved hjælp af antihypertensiva, bør behandling med Sayanaject seponeres. Yderligere risikofaktorer for arteriel trombose omfatter: hypertension, rygning, alder, lipidforstyrrelser, migræne, overvægt, positiv familiær anamnese, hjerteklapsygdomme, atrieflimren.

Sayanaject bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en eller flere af disse risikofaktorer.

*Andre tilstande*

Følgende tilstande er rapporteret både under graviditet og ved brug af gonadesteroider, men der er ikke påvist nogen forbindelse til brugen af progestagener: gulsot og/eller pruritus relateret til cholestase, dannelse af galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk-uræmisk syndrom, chorea minor, herpes gestationis, otosklerose-relateret høretab.

Hvis en eller flere af de nævnte tilstande/risikofaktorer er til stede, bør fordelene ved brug af Sayanaject afvejes i forhold til de mulige risici for hver enkelt kvinde og drøftes med kvinden, før hun beslutter at begynde at anvende det. Hvis en af disse tilstande eller risikofaktorer forværres eller forekommer første gang, skal kvinden kontakte sin læge. Lægen skal så beslutte, om Sayanaject bør seponeres.

*Laboratorietest*

Patologen bør informeres om progestogenbehandlingen, når relevante prøver indsendes. Lægen bør informeres om, at visse endokrin- og leverfunktionstest samt blodkomponenter kan blive påvirket af progestogenbehandling:

1. Steroidniveauet i plasma og urin falder (f.eks. progesteron, estradiol, pregnanediol, testosteron, kortisol)
2. Niveauet af gonadotropin i plasma og urin falder (f.eks. LH, FSH).
3. Koncentrationerne af kønshormonbindende globulin (SHBG) falder.

*Vigtig information om hjælpestoffer*

Da dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), kan det give allergiske reaktioner (muligvis forsinkede) og, undtagelsesvis, bronchospasme.Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 104 mg/0,65 ml og er stort set ‘natriumfrit’.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Sayanaject.

Interaktioner med andre medicinske behandlinger (herunder orale antikoagulanter) er sjældent rapporteret, men der er ikke påvist kausalitet. Muligheden for interaktioner bør overvejes hos patienter, der modtager samtidig behandling med andre lægemidler.

MPA metaboliseres *in vitro* primært ved hydroxylering via CYP3A4. Der er ikke udført specifikke lægemiddelinteraktionsstudier, som vurderer den kliniske virkning af CYP3A4-inducerer eller -inhibitorer på MPA, og den kliniske virkning af CYP3A4-inducerer eller -inhibitorer er derfor ikke kendt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Sayanaject er indiceret til forebyggelse af graviditet.

Kvinder kan opleve en forsinket tilbagevenden til fertilitet (undfangelse) efter seponering af Sayanaject (se pkt. 4.4).

Graviditet

Sayanaject er kontraindiceret hos kvinder, der er gravide. Nogle rapporter tyder på en forbindelse mellem intrauterin eksponering for progestationelle lægemidler i de første tre måneder af graviditeten og genitale abnormiteter hos drenge- og pigefostre. Hvis Sayanaject anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun anvender dette lægemiddel, bør patienten advares om den potentielle fare for fostret.

Et studie fandt, at spædbørn, der var en følge af utilsigtet graviditet, som skete 1 til 2 måneder efter injektion af DMPA i.m. (150 mg), havde en øget risiko for lav fødselsvægt. Dette er igen blevet forbundet med en øget risiko for neonatal død. Den generelle risiko herfor er dog meget lav, da graviditet, mens patienten er på DMPA i.m. (150 mg), ikke er almindeligt.

Børn, der har været eksponeret for MPA in utero og er blevet fulgt indtil ungdommen, viste ingen tegn på uønskede virkninger på helbredet, herunder deres fysiske, intellektuelle, seksuelle eller sociale udvikling.

Amning

Lave sporbare mængder af lægemiddel er blevet fundet i mælk hos mødre, der får MPA. Hos ammende mødre, der behandles med DMPA i.m. (150 mg), er mælkens sammensætning, kvalitet og mængde ikke påvirket negativt. Nyfødte og spædbørn, der har været eksponeret for MPA fra modermælk, er blevet undersøgt for udviklings- og adfærdsmæssige virkninger gennem puberteten. Der er ikke bemærket nogen uønskede virkninger. På grund af de begrænsede data vedrørende virkningen af MPA hos ammede spædbørn, der er mindre end seks uger gamle, bør injektionen af Sayanaject dog tidligst gives seks uger postpartum, når spædbarnets enzymsystem er mere udviklet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Sayanaject påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hændelser fra kliniske forsøg:

Tabellen nedenfor indeholder en liste over bivirkninger, hvor hyppigheden er baseret på kausalitetsdata fra kliniske studier, der omfattede 2053 kvinder, som fik DMPA s.c. som kontraception. De hyppigst (> 5 %) indberettede bivirkninger var hovedpine (8,9 %), metroragi (7,1 %), vægtforøgelse (6,9 %), amenorré (6,3 %) og reaktioner på injektionsstedet (alle typer, 6,1 %).

Bivirkninger er anført efter følgende kategorier. De er som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hændelser fra overvågning efter markedsføringen:

Desuden er bivirkninger af medicinsk betydning, der er udledt af data fra perioden efter markedsføringen vedrørende brugen af injicerbart DMPA (i.m. eller s.c.), også taget med i nedenstående liste:

| **Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  |  |  | Brystcancer (se pkt. 4.4) |  |
| Immunsystemet |  |  | Lægemiddel-overfølsomhed (se pkt. 4.4) |  | Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, angioødem (se pkt. 4.4) |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Væskeretention (se pkt. 4.4), øget appetit, nedsat appetit  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Depression, søvnløshed, angst, affektive forstyrrelser, irritabilitet, nedsat libido | Nervøsitet, følelsesmæssige forstyrrelser, anorgasmi |  |  |
| Nervesystemet |  | Svimmelhed, hovedpine | Migræne, døsighed |  | Kramper |
| Øre og labyrint |  |  | Vertigo |  |  |
| Hjerte |  |  | Takykardi |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypertension (se pkt. 4.4), åreknuder, hedeture |  | Lungeemboli, emboli og trombose (se pkt. 4.4), tromboflebitis |
| Mave-tarm-kanalen |  | Abdominalsmerter, kvalme | Abdominal distension |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  | Gulsot, abnorm leverfunktion (se pkt. 4.4) |
| Hud og subkutane væv |  | Akne | Alopeci, hirsutisme, dermatitis, ekkymose, chloasma, udslæt, pruritus, urticaria | Erhvervet lipodystrofi | Strækmærker |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Rygsmerter, smerter i ekstremiteter | Arthralgi, muskelspasmer  |  | Osteoporose, osteoporotiske frakturer  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Menometroragi, metroragi, menoragi (se pkt. 4.4), dysmenorré, amenorré, vaginitis, brystsmerter | Ovariecyster, uterin blødning (uregelmæssig, stigning, fald), vaginalt udflåd, dyspareuni, galaktoré, bækkensmerter, vulvovaginal tørhed, præmenstruelt syndrom, ømhed i bryst, brystforstørrelse |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | Træthed, reaktion på injektionsstedet, persisterende atrofi/fordybning/kløft på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, smerter/ømhed på injektionsstedet | Pyreksi | Asteni, misfarv-ning på injektions-stedet |  |
| Undersøgelser |  | Vægtforøgelse (se pkt. 4.4), abnorm cervikal abrasio | Nedsat knogletæthed (se pkt. 4.4), nedsat glucosetolerance (se pkt. 4.4), abnorme leverenzymer | Vægttab (se pkt. 4.4) |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der kræves ingen positiv handling ud over behandlingsophør.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener.

 ATC-kode: G 03 AC 06.

MPA er en analog til 17 α‑hydroxyprogesteron med antiøstrogen, antiandrogen og antigonadotrofisk virkning.

DMPA-subkutan injektion hæmmer udskillelsen af gonadotropiner, som igen forhindrer follikelmodning og ovulation og cervikalslimen bliver tykkere, hvilket hæmmer sædcellerne i at trænge ind i uterus. Disse virkninger giver den antikonceptive effekt.

Ændringer i knogletætheden hos voksne kvinder

Et studie, der sammenlignede ændringer i knogletætheden hos kvinder, der brugte DMPA s.c., med kvinder, der brugte DMPA i.m., viste tilsvarende tab af knogletæthed i de to grupper efter to års behandling. De gennemsnitlige ændringer i knogletæthed i procent i DMPA s.c.-gruppen er anført i tabel 1.

**Tabel 1. Gennemsnitlig procent-ændring (med 95% konfidensintervaller) fra baseline i knogletætheden hos voksne kvinder, der bruger DMPA s.c., efter område på skelettet**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tid på behandling | Columna lumbalis | Hele hoften | Collum femoris |
| N | Gns. % -ændring(95 % CI) | N | Gns. % -ændring(95 % CI) | N | Gns. % -ændring(95 % CI) |
| 1 år | 166 | -2,7(-3,1 til -2,3) | 166 | -1.7(-2,1 til -1,3) | 166 | -1.9(-2,5 til -1,4) |
| 2 år | 106 | -4.1(-4,6 til -3,5) | 106 | -3.5(-4,2 til -2,7)  | 106 | -3.5(-4,3 til -2,6)  |

CI = Konfidensinterval

I et andet kontrolleret klinisk studie udviste voksne kvinder, der brugte DMPA i.m. i op til 5 år, et gennemsnitligt fald i knogletætheden i columna og hofte på 5-6 % sammenlignet med ingen signifikant ændring i knogletætheden hos kontrolgruppen. Faldet i knogletætheden var mest udtalt i løbet af de første to års brug, med mindre fald de følgende år. Der blev observeret gennemsnitlige ændringer i columna lumbalis-knogletætheden på -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % og -5,4 % efter henholdsvis 1, 2, 3, 4 og 5 år. Der var lignende fald i knogletætheden for hele hoften og collum femoris. Se tabel 2 nedenfor for at få yderligere oplysninger.

Efter ophør med brug af DMPA i.m. blev knogletætheden forøget mod baseline-værdierne i perioden efter behandlingen. En længere behandlingsvarighed var forbundet med en langsommere genvinding af knogletætheden.

I samme kliniske studie blev et begrænset antal kvinder, som havde anvendt DMPA i.m. i 5 år, fulgt i 2 år efter seponering af DMPA i.m. Knogletætheden steg mod baselineværdier i den 2-årige periode efter behandling. 2 år efter seponering af DMPA-injektioner var den gennemsnitlige knogletæthed øget for alle 3 områder på skelettet, men der forblev en reduktion (se tabel 2 herunder).

**Tabel 2. Gennemsnitlig procent-ændring (med 95% konfidensintervaller) fra baseline i knogletætheden hos voksne efter område på skelettet og kohorte efter 5 års behandling med DMPA i.m. og efter en 2-års periode efter behandlingen eller 7 års observation (kontrol)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tid i studiet** | **Columna** | **Hele hoften** | **Collum femoris** |
|  | DMPA | Kontrol | DMPA | Kontrol | DMPA | Kontrol |
| **5 år\***nGennemsnitlig(SD)95% CI | 33-5,4 %(3,57)-6,65; -4,11 | 1050,4 %(3,27)-0,20; 1,06 | 21-5,2 %(3,60)-6,80; -3,52 | 650,2 %(3.18)-0.60; 0.98 | 34-6,1 %(4,68)-7,75; -4,49 | 106-0,3 %(5,22)-1,27; 0,73 |
| **7 år\*\***nGennemsnitlig (SD)95% CI | 12-3,1 %(3,15)-5,13; -1,13 |  600,5 %(3,65)-0,39; 1,49 | 7-1,3 %(4,95)-5,92; 3,23 | 390,9 %(3,81)-0,29; 2,17 | 13-5,4 %(2,73)-7,03; -3,73 | 630,0 %(5,88)-1,51; 1,45 |

\*Behandlingsgruppen bestod af kvinder, der fik DMPA i.m. i 5 år, og kontrolgruppen bestod af kvinder, der ikke brugte en hormonel antikonception i denne periode.

\*\*Behandlingsgruppen bestod af kvinder, der fik DMPA i.m. i 5 år og derefter fik opfølgning i 2 år efter brugen, og kontrolgruppen bestod af kvinder, der ikke brugte en hormonel antikonception i 7 år.

SD = Standardafvigelse

CI = Konfidensinterval

Ændringer i knogletætheden hos unge kvinder (12-18 år)

Resultaterne fra et open-label, ikke-randomiseret klinisk studie af medroxyprogesteronacetat-injektion (150 mg i.m. hver 12. uge i op til 240 uger (4,6 år), efterfulgt af målinger efter behandlingen) hos unge kvinder (12-18 år) viste også, at medroxyprogesteronacetat i.m. var forbundet med et signifikant fald i knogletætheden fra baseline. Blandt forsøgspersoner, der fik ≥ 4 injektioner/60-ugers periode, var det gennemsnitlige fald i columna lumbalis-knogletætheden -2,1 % efter 240 uger (4,6 år). Det gennemsnitlige fald for hele hoften og collum femoris var henholdsvis -6,4 % og -5,4 %. Se tabel 3. I modsætning hertil viste en ikke-sammenlignelig kohorte af ikke-matchede, ubehandlede forsøgspersoner med knogleparametre ved baseline, der var forskellige fra DMPA-brugernes, gennemsnitlige stigninger i knogletætheden ved 240 uger på 6,4 %, 1,7 % og 1,9 % for henholdsvis columna lumbalis, hele hoften og collum femoris.

**Tabel 3. Gennemsnitlig procent-ændring (med 95% konfidensintervaller) fra baseline i knogletætheden hos unge, som får ≥4 injektioner/60 ugers periode, efter område på skelettet**

|  |  |
| --- | --- |
| **Behandlingsvarighed** | **DMPA i.m.** |
|  | **N** | **Gns. %-ændring** |
| **Knogletæthed i hele hoften**Uge 60 (1,2 år)Uge 120 (2,3 år)Uge 180 (3,5 år)Uge 240 (4,6 år) | 113734528 | 2,7 [-3,27; -2,12]-5,4 [-6,16; -4,64]-6,4 [-7,38; -5,37]-6,4 [-8,56; -4,24] |
| **Knogletæthed i collum femoris**Uge 60Uge 120Uge 180 Uge 240 | 113734528 | -2,9 [-3.72; -2.15]-5,3 [-6.23; -4.37]-6,0 [-7.31; -4.59]-5,4 [-7.81; -3.00] |
| **Knogletæthed i columna lumbalis**Uge 60Uge 120Uge 180 Uge 240 | 114734527 | -2,5 [-2,95; -1,98]-2,7 [-3,57; -1,91]-2,7 [-3,99; -1,35]-2,1 [-4,16; -0,07] |

CI = Konfidensinterval

Opfølgning efter behandlingen hos unge deltagere fra det samme studie, som fik mindst 1 DMPA-injektion og fik foretaget mindst 1 opfølgende måling af knogletæthed efter seponering af DMPA i.m., er vist i tabel 4. Medianantallet af injektioner under behandlingsfasen for denne kohorte var 9. På tidspunktet for den sidste DMPA-injektion var de procentvise ændringerne i knogletæthed fra baseline i denne kohorte på -2,7 %, -4,1 % og -3,9 % i henholdsvis columna, hele hoften og collum femoris. Disse gennemsnitlige fald i knogletæthed vendte tilbage til baseline over tid efter seponering af DMPA i.m. Det tog 1,2 år i columna lumbalis, 4,6 år i hele hoften og 4,6  år i collum femoris at vende tilbage til baseline. Det er dog vigtigt at bemærke, at et stort antal forsøgspersoner udgik i forsøget, og disse resultater er derfor baseret på et mindre antal forsøgspersoner, og nogle forsøgspersoner havde stadig nedsat knogletæthed i hele hoften efter 240 uger efter behandlingens ophør. Længere behandlingsvarighed og rygning var forbundet med langsommere restitution. Se tabel 4 nedenfor.

**Tabel 4. Gennemsnitlig procent-ændring (med 95% konfidensintervaller) fra baseline i knogletæthed hos unge efter seponering af DMPA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Uge efter****seponering af DMPA** | **N** | **Median antal injektion-er**  | **Gns. %-ændring (SE) fra baseline til afslutning af behandlingen** | **95% CI** | **Gns. %-ændring fra baseline til post-DMPA besøg** | **95% CI** |
| **Knogletæthed i hele hoften** |  |
| 02460120180240 | 987471523925 | 9981079 | -4,1 (0,43)-4,1 (0,53)-3,6 (0,46)-4,3 (0,64)-4,1 (0,72)-3,4 (0,67) | [ -4,95; -3,25][ -5,15; -3,04][ -4,48; -2,66][ -5,56; -2,98][ -5,55; -2,63][ -4,73; -1,98] | N/A-4.0 (0,61)-2.8 (0,56)-1.7 (0,72)-1.2 (0,85)0.1 (0,98) | [ -5,25; -2,80][ -3,97; -1,72][ -3,14; -0,26][ -2,96; 0,46][ -1,95; 2,11] |
| **Knogletæthed i collum femoris** |  |
| 0 24 60120180240 | 987471523925 | 9981079 | -3,9 (0,50)-3,8 (0,60)-3,3 (0,56)-3,8 (0,74)-3,9 (0,85)-3,4 (0,80) | [ -4,92; -2,92][ -5,01; -2,62][ -4,41; -2,18][ -5,25; -2,28][ -5,62; -2,17][ -5,07; -1,78] | N/A-4,0 (0,71)-3,6 (0,70)-1,8 (0,82)-1,0 (0,98)-0,7 (1,19) | [ -5,40; -2,55][ -4,99; -2,18][ -3,43; -0,13][ -3,00; 0,97][ -3,20; 1,72] |
| **Knogletæthed i columna lumbalis** |
| 0 2460120180240 | 987470523925 | 9981079 | -2,7 (0,39)-2,6 (0,43)-2,8 (0,43)-2,7 (0,61)-3,0 (0,67)-2,6 (0,80) | [ -3,45; -1,91][ -3,42; -1,69][ -3,66; -1,96][ -3,96; -1,50][ -4,35; -1,66][ -4,28; -0,99] | N/A-2,5 (0,51)-0,2 (0,60)2,2 (0,73)2,8 (0,79)4,5 (1,03) | [ -3,52; -1,48][ -1,41; 1,01][ 0,74; 3,67][ 1,16; 4,35][ 2,35; 6,61] |

SE = Standardfejl

CI = konfidensinterval

Forholdet mellem frakturforekomst og brug af DMPA i.m. (150 mg) hos kvinder i den fødedygtige alder

Et stort retrospektivt kohortestudie med data fra General Practice Research-databasen (GPRD) omfattede N = 41.876 kvinder, som brugte DMPA til antikonception og havde data tilgængelige fra 6-24 måneder før deres første brug af DMPA og i gennemsnit 5,5 år efter deres første DMPA-injektion. Den observerede risiko for frakturer var generelt højere i DMPA-kohorten ved sammenligning med ikke-brugere både "før" og "efter" DMPA-brug. Risikoen for frakturer i perioden "efter" den første DMPA-injektion blev sammenlignet med perioden "før" den første injektion: Incidensrateforhold = 1,01 (95 % CI: 0,92, 1,11), der tyder på, at DMPA ikke øgede risikoen for knoglefraktur.

Den maksimale opfølgning i dette studie var 15 år, og derfor kan eventuelle virkninger af DMPA, der strækker sig ud over 15 års opfølgning, ikke afgøres. Det er vigtigt at bemærke, at dette studie ikke kunne afgøre, om brugen af DMPA har en virkning på frakturhyppigheden senere i livet, dvs. efter overgangsalderen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske parametre for MPA efter én enkelt DMPA-injektion s.c. er vist i tabel 5.

|  |
| --- |
| **Tabel 5. Farmakokinetiske parametre for MPA** **Efter én enkelt injektion af DMPA s.c. hos raske kvinder (n = 42)** |
|  | Cmax(ng/ml) | Tmax(dag) | C91 (min) (ng/ml) | AUC0-91(ng·dag/ml) | AUC0-∞(ng·dag/ml) | t½(dag) |
| Gns. | 1.56 | 8.8 | 0.402 | 66.98 | 92.84 | 43 |
| Min. | 0.53 | 2.0 | 0.133 | 20.63 | 31.36 | 16 |
| Maks. | 3.08 | 80.0 | 0.733 | 139.79 | 162.29 | 114 |
| Cmax = maks. serumkoncentration, Tmax = tidspunkt for observation af Cmax, AUC0-91 = areal under koncentration-tidskurven over 91 dage, t½ = terminal halveringstid, 1 nanogram = 103 picogram. |

Generelle karakteristika

*Absorption*

Absorption af MPA fra injektionsstedet s.c. for at nå behandlingsniveauet sker relativt hurtigt. Det gennemsnitlige Tmax nås ca. en uge efter injektion. De maksimale MPA-koncentrationer (Cmax) ligger generelt i intervallet fra 0,5 til 3,0 ng/ml med et gennemsnitligt Cmax på 1,5 ng/ml efter én enkelt injektion s.c.

*Betydning af injektionsstedet*

DMPA blev administreret subkutant i foran på låret eller maven for at vurdere virkningen på MPA's koncentration-tidsprofil. MPA's minimumskoncentrationer (Cmin, dag 91) var de samme for de to injektionssteder, hvilket tyder på, at injektionsstedet ikke har en negativ indflydelse på den antikonceptive virkning.

*Fordeling*

Den gennemsnitlige MPA-plasmaproteinbinding er 86 %. MPA's binding sker primært til serumalbumin. Der sker ingen binding af MPA med SHBG.

*Biotransformation*

MPA metaboliseres i vidt omfang i leveren via P450-enzymer. Metabolismen involverer især ring A- og/eller sidekæde-reduktion, tab af acetylgruppen, hydroxylering i 2-, 6- og 21-stillingerne eller en kombination af disse stillinger, og resultatet er mere end 10 metabolitter.

*Elimination*

Restkoncentrationer af MPA ved udgangen af doseringsintervallet (3 måneder) ved DMPA-subkutaninjektion ligger generelt under 0,5 ng/ml og er i overensstemmelse med MPA's angivelige terminale halveringstid på ~40 dage efter administration s.c.. De fleste MPA-metabolitter udskilles i urinen som glucuronidkonjugater, og kun små mængder udskilles som sulfater.

*Linearitet/non-linearitet*

Baseret på enkeltdosis-data var der ikke evidens for non-linearitet over dosisintervallet på 50 til 150 mg efter administration s.c. Forholdet mellem AUC eller Cmin og MPA-dosen s.c. syntes at være lineært. Det gennemsnitlige Cmax ændredes ikke væsentligt ved øget dosis.

*Race*

Der var ingen tydelige forskelle i MPA's farmakokinetik og/eller dynamik efter administration af DMPA s.c. hos kvinder med de etniske baggrunde, der blev undersøgt. MPA's farmakokinetik/dynamik er blevet vurderet hos asiatiske kvinder i et separat studie.

*Betydning af kropsvægt*

Dosisjustering af Sayanaject er ikke nødvendig på grund af kropsvægt. Betydning af kropsvægten på MPA's farmakokinetik blev vurderet hos en delmængde af kvinder (n = 42, BMI lå i intervallet fra 18,2 til 46,0 kg/m2). AUC0-91-værdierne for MPA var 68,5, 74,8, og 61,8 ng -dag/ml hos kvinder med BMI-kategorier på henholdsvis ≤ 25 kg/m2, > 25 til ≤ 30 kg/m2 og > 30 kg/m2. Det gennemsnitlige MPA Cmax var henholdsvis 1,65 ng/ml hos kvinder med et BMI ≤ 25 kg/m2, 1,76 ng/ml hos kvinder med et BMI > 25 til ≤ 30 kg/m2 og 1,40 ng/ml hos kvinder med et BMI > 30 kg/m2. Intervallet for MPA's minimumskoncentrationer (Cmin) og halveringstider var sammenlignelige for de 3 BMI-grupper.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Fra et farmakodynamisk synspunkt er varigheden af ovulationssuppressionen afhængig af, at den terapeutiske MPA-koncentration opretholdes gennem hele doseringsintervallet på 13 uger.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Det er påvist, at medroxyprogestronacetat har uønsket virkning på reproduktion hos dyr, og det er kontraindiceret til brug under graviditet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Macrogol 3350

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

Natriumchlorid

Polysorbat 80

Monobasisk natriumphosphat, monohydrat

Dinatriumphosphat, dodecahydrat

Methionin

Povidon

Hydrogenchlorid og/eller natriumhydroxid til pH-justering

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnet: 3 år

Efter åbning: anvendes straks. En eventuel ubrugt portion bortskaffes

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Sayanaject injektionsvæske, suspension leveres i en enkeltdosisbeholder i form af en forfyldt injektor indeholdende 0,65 ml. Injektoren omfatter et lineært kammer af LD-polyethylenlaminat med en silikoniseret AISI Type 304 23 gauge nål af rustfrit stål med tynd væg, som monteres via en LD- polyethylenport og -ventil.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 52630

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 17. december 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. december 2023