

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sayanaject 104 mg suspensión inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sayanaject contiene 104 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) en 0,65 ml.

Excipientes con efecto conocido:

Parahidroxibenzoato de metilo (E218): 1,04 mg por 0,65 ml

Parahidroxibenzoato de propilo (E216): 0,0975 mg por 0,65 ml

Sodio: 2,47 mg por 0,65 ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable

Suspensión homogénea entre blanca y casi blanca

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Sayanaject está indicado para la anticoncepción femenina a largo plazo. Cada inyección subcutánea impide la ovulación y proporciona protección anticonceptiva durante un mínimo de 13 semanas (+/- 1 semana). No obstante, debe tenerse en cuenta que la recuperación de la fertilidad (ovulación) puede retrasarse hasta un año (ver sección 4.4). La pérdida de densidad mineral ósea (DMO) puede producirse en mujeres de todas las edades que utilicen Sayanaject a largo plazo (ver sección 4.4), por lo que antes de la administración de Sayanaject debe realizarse una valoración de la relación beneficio-riesgo en la que se tenga también en cuenta la disminución de DMO que tiene lugar durante el embarazo y/o la lactancia. También es importante que la paciente esté informada del carácter a largo plazo que poseen los efectos de este producto, incluido el retraso en la recuperación de la fertilidad (ver sección 4.4). Uso en adolescentes (12-18 años) En las adolescentes, el uso de Sayanaject solo está indicado cuando los demás métodos anticonceptivos se consideren inadecuados o inaceptables debido a los efectos a largo plazo desconocidos de pérdida de hueso asociada a Sayanaject durante el periodo crucial de acumulación ósea (ver sección 4.4). No se ha estudiado Sayanaject en mujeres menores de 18 años, pero existen datos sobre el AMP intramuscular en esta población.

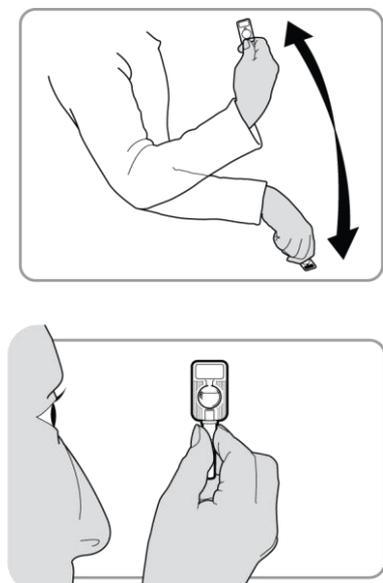
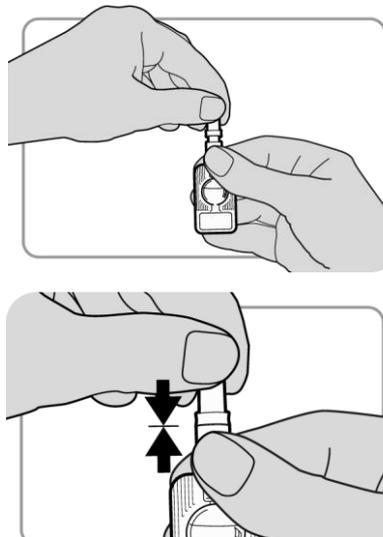
#### 4.2. Posología y forma de administración

Sayanaject puede administrarlo un profesional sanitario (PS) o, si el PS lo considera apropiado, la paciente puede inyectárselo a sí misma con el seguimiento médico necesario según el criterio clínico local.

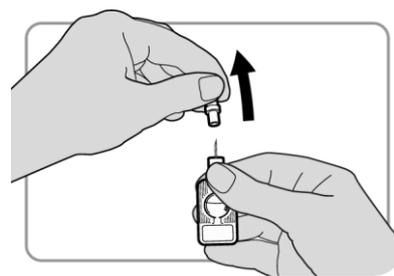
La administración de Savaneject debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional sanitario (PS). Tras un entrenamiento apropiado en la técnica de inyección y el programa de administración, la paciente puede

inyectarse a sí misma Savanaject si su PS determina que es apropiado, y con el seguimiento médico necesario.

El envase para un solo uso de Sayanaject debe estar a temperatura ambiente. Debe agitarse con fuerza justo antes de usarse, para garantizar que la dosis administrada constituya una suspensión uniforme. El contenido está completamente precintado en el interior del depósito del inyector. El inyector debe activarse antes de usarse. Durante el proceso de activación se perfora un precinto interno, de forma que el medicamento pueda salir a través de la aguja cuando se aprieta el depósito. El depósito no está completamente lleno de líquido, sino que queda una pequeña burbuja de aire por encima de éste. La dosis se administra con una inyección subcutánea (SC) en la parte anterior del muslo o en el abdomen. Al administrar la inyección, el inyector debe utilizarse con la aguja hacia abajo. De este modo, se consigue que salga la dosis completa de líquido a través de la aguja. El medicamento deberá inyectarse lentamente durante 5-7 segundos.

<p><b>Mezcla del medicamento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegúrese de que el envase para un solo uso de Sayanaject esté a <b>temperatura ambiente</b>.</li> <li>• Sujete con firmeza el inyector por la conexión.</li> <li>• Agite el inyector con fuerza durante 30 segundos para mezclar bien el medicamento.</li> <li>• El medicamento debe ser de color blanco y homogéneo. Si no es así, deseche el inyector y use uno nuevo.</li> <li>• Si observa fugas o algún otro problema, deseche el inyector y use uno nuevo.</li> <li>• Si pasa un tiempo antes de la inyección, repita el procedimiento de mezclado.</li> </ul>	
<p><b>Activación del inyector</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujete con firmeza el inyector por la conexión, asegurándose de que el protector de la aguja apunte hacia arriba. Tenga cuidado de no apretar el depósito.</li> <li>• Con la otra mano, sujete el protector de la aguja.</li> <li>• Empuje el protector de la aguja hacia la conexión con firmeza hasta que no entre más. Una vez hecho esto, el inyector estará activado.</li> </ul>	

- Tire del protector de la aguja y deséchelo



Consulte las **Instrucciones de uso** del prospecto para obtener **instrucciones completas** sobre la preparación y la administración de la inyección.

### Adultos

*Primera inyección:* para obtener protección anticonceptiva en el primer ciclo de uso, debe administrarse una inyección de 104 mg SC durante los cinco primeros días de un ciclo menstrual normal. Siempre que la inyección se realice con arreglo a estas instrucciones, no son necesarias otras medidas anticonceptivas.

*Dosis adicionales:* la segunda inyección y las inyecciones posteriores deberán administrarse a intervalos de 13 semanas; siempre que la inyección no se administre más de siete días después de dicho plazo, no son necesarias otras medidas anticonceptivas (por ejemplo, métodos de barrera). Si, por cualquier motivo, el intervalo transcurrido desde la inyección anterior es superior a 14 semanas (13 semanas más 7 días), deberá descartarse la existencia de un embarazo antes de administrar la siguiente inyección. La eficacia de Sayanaject está supeditada al cumplimiento del calendario de administración recomendado.

La paciente debe ser reevaluada periódicamente según el criterio clínico y al menos una vez al año para determinar si Sayanaject sigue siendo la mejor opción para ella.

*Después del parto:* si la paciente no es madre lactante, la inyección deberá administrarse en los 5 días posteriores al parto (con el fin de aumentar la certeza de que la paciente no está embarazada). Si la inyección se va a administrar en cualquier otro momento, debe descartarse la existencia de un embarazo.

Si la paciente es madre lactante, la inyección no deberá administrarse hasta que hayan transcurrido al menos seis semanas desde el parto, cuando el sistema enzimático del niño pequeño esté más desarrollado (ver sección 4.6).

Existen indicios de que las mujeres a las que se les receta Sayanaject en el puerperio inmediato pueden sufrir un sangrado abundante y prolongado. Por este motivo, este medicamento debe utilizarse con precaución en el puerperio. Debe advertirse a las mujeres que se estén planteando utilizar el producto inmediatamente después del parto o la interrupción del embarazo de la posibilidad de que aumente el riesgo de sufrir un sangrado abundante y prolongado. Se recuerda a los médicos que en las púerperas no lactantes la ovulación puede producirse ya en la semana 4.

*Cambio desde otros métodos anticonceptivos:* cuando se cambie desde otros métodos anticonceptivos, Sayanaject debe administrarse de forma que se garantice una protección anticonceptiva continua basada en el mecanismo de acción de ambos métodos (por ejemplo, las pacientes que realicen el cambio desde los anticonceptivos orales deben recibir la primera inyección de Sayanaject en los 7 días siguientes a la toma del último comprimido con principio activo).

*Insuficiencia hepática:* se desconoce el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética de Sayanaject. Puesto que la eliminación de Sayanaject se realiza fundamentalmente por el hígado, es posible que las pacientes con fallo hepático grave no lo metabolicen correctamente (ver sección 4.3).

*Insuficiencia renal:* se desconoce el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética de Sayanaject. No debería ser necesario ajustar la dosis en las mujeres con fallo renal, puesto que Sayanaject se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático.

#### Población pediátrica

Sayanaject no está indicado antes de la menarquia (ver sección 4.1). Existen datos sobre la administración IM de AMP en adolescentes (12-18 años) de sexo femenino (ver secciones 4.4 y 5.1). A excepción de la problemática sobre la pérdida de DMO, se espera que la seguridad y la eficacia de Sayanaject sean las mismas para las adolescentes posmenárrquicas que para las mujeres adultas.

### **4.3. Contraindicaciones**

El acetato de medroxiprogesterona está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad conocida al AMP o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Si existe o se sospecha un embarazo.
- En pacientes con confirmación o sospecha de cáncer de mama o de los órganos genitales.
- En pacientes con sangrado vaginal sin diagnosticar.
- En pacientes con deterioro hepático grave.
- En pacientes con enfermedad metabólica de los huesos.
- En pacientes con enfermedad tromboembólica activa y en pacientes con presencia o antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Advertencias:

##### *Pérdida de densidad mineral ósea:*

El uso de la inyección subcutánea de AMP de depósito reduce las concentraciones de estrógeno sérico y está asociado a una pérdida considerable de DMO, derivada del efecto conocido del déficit de estrógenos en el sistema de remodelación ósea. La pérdida de hueso es mayor cuanto más prolongado es el uso; no obstante, la DMO parece aumentar tras la suspensión de la inyección subcutánea de AMPD y el consecuente aumento de la producción de estrógenos ováricos.

Esta pérdida de DMO es especialmente preocupante durante la adolescencia y los primeros años de la vida adulta, un periodo crucial de acumulación ósea. Se desconoce si el uso de la inyección subcutánea de AMPD por parte de mujeres jóvenes reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en el futuro.

En un estudio realizado para valorar los efectos del acetato de medroxiprogesterona IM (Depo-Provera, AMPD) en la DMO en adolescentes de sexo femenino se observó que su uso estaba asociado a un descenso considerable de la DMO en relación con los valores iniciales. En el pequeño número de mujeres a las que se les realizó un seguimiento, la DMO promedio regresó a los valores iniciales aproximados entre 1 y 3 años después de la suspensión del tratamiento. Sayanaject puede utilizarse en adolescentes, pero

únicamente cuando se hayan valorado otros métodos anticonceptivos con las pacientes y éstos se consideren inadecuados o inaceptables.

Deberá realizarse una reevaluación detenida de los riesgos y beneficios del tratamiento en las mujeres de todas las edades que deseen continuar usándolo durante más de 2 años. En concreto, debe sopesarse la utilización de otros métodos anticonceptivos antes de usar Sayanaject en las mujeres con factores de riesgo de osteoporosis importantes de carácter médico y/o relacionados con el estilo de vida.

Entre los factores de riesgo de osteoporosis importantes se encuentran:

- Abuso del alcohol y/o tabaquismo.
- Consumo crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, como los anticonvulsivos o los corticoesteroides.
- Índice bajo de masa corporal o trastorno alimenticio, como la anorexia nerviosa o la bulimia.
- Fractura por traumatismo mínimo anterior
- Antecedentes familiares de osteoporosis.

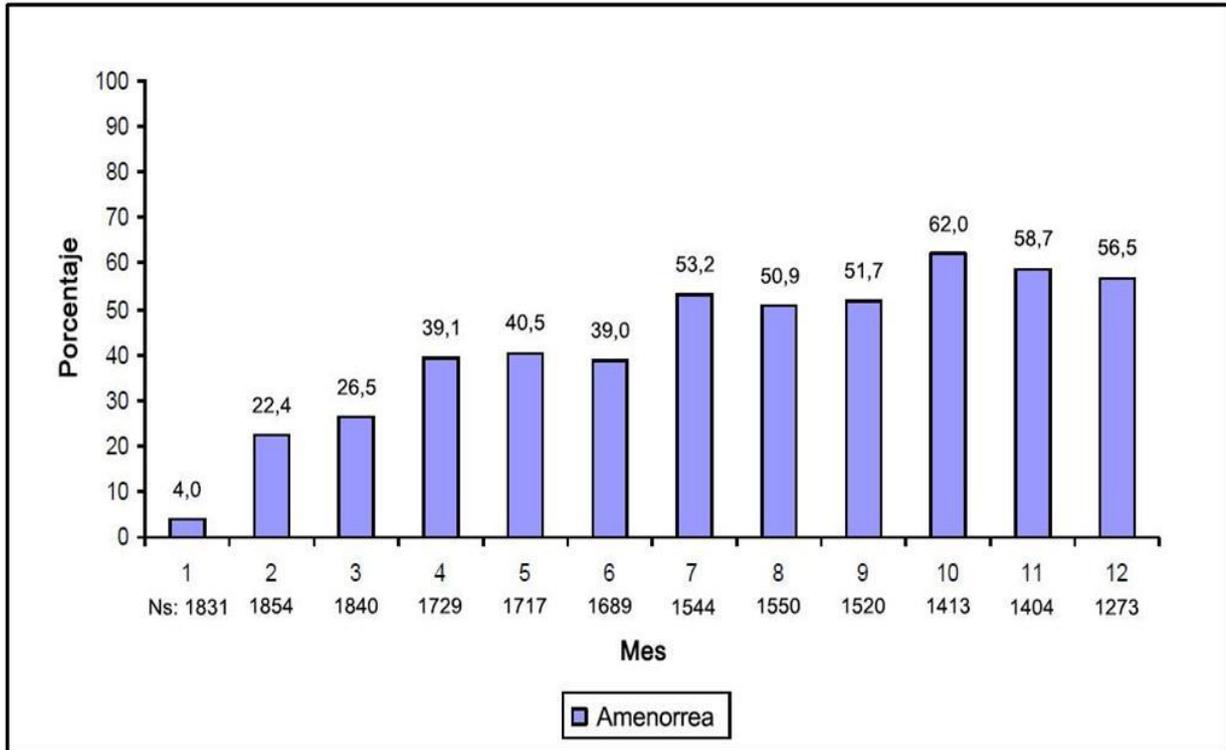
Los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes en el que se utilizaron datos de la *General Practice Research Database* (base de datos para la investigación en atención primaria de Reino Unido, GPRD) señalaron que las mujeres que utilizan AMP inyectable (AMPD) tienen un riesgo más elevado de fractura que las usuarias de anticonceptivos sin uso registrado de AMPD (razón de tasas de incidencia: 1,41; IC del 95 % 1,35-1,47 para el periodo de seguimiento a cinco años); se desconoce si esto se debe al AMPD o a otros factores asociados, relacionados con el estilo de vida, que influyen en la tasa de fracturas. Por el contrario, en las usuarias de AMPD, el riesgo de fractura no aumentó antes ni después de empezar a usar AMPD (riesgo relativo: 1,08; IC del 95 % 0,92-1,26). Cabe destacar que este ensayo no pudo determinar si el uso de AMPD afectaba a la tasa de fracturas en el futuro.

Para obtener más información sobre los cambios en la DMO tanto en mujeres adultas como adolescentes, de acuerdo con ensayos clínicos recientes, consultar la sección 5.1 (Propiedades farmacodinámicas). Un aporte suficiente de calcio y vitamina D, ya sea a través de la alimentación o de suplementos, es importante para la salud de los huesos en las mujeres de todas las edades.

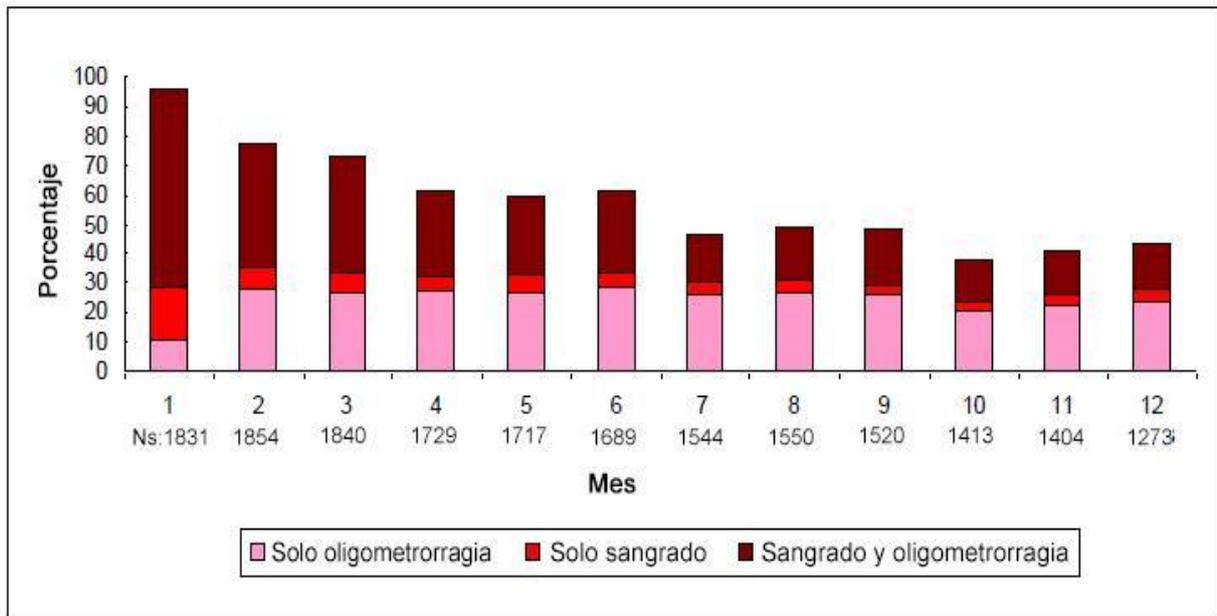
#### *Irregularidades menstruales:*

La mayoría de las mujeres en tratamiento con la inyección subcutánea de AMPD sufrieron una alteración en los patrones de sangrado menstrual. Debe advertirse convenientemente a las pacientes de la posibilidad de alteración menstrual y de retraso en la recuperación de la ovulación. A medida que continuaban usando la inyección subcutánea de AMPD, se redujo el número de mujeres con sangrado irregular y aumentó el número de mujeres con amenorrea. Tras recibir la cuarta dosis, el 39 % de las mujeres sufrió amenorrea durante el mes 6. Durante el mes 12, sufrió amenorrea un 56,5 %. En las Figuras 1 y 2 se presentan los cambios en los patrones menstruales observados en los tres ensayos sobre anticoncepción. En la Figura 1 se muestra el aumento del porcentaje de mujeres que sufrió amenorrea durante los 12 meses que duró el estudio. En la Figura 2 se presenta el porcentaje de mujeres que sufrió solo oligometrorragia, solo sangrado y sangrado y oligometrorragia durante el mismo periodo. Además de amenorrea, la alteración de los patrones de sangrado comprendió sangrado intermenstrual, menorragia y metrorragia. Si el sangrado anormal asociado a la inyección subcutánea de AMPD es persistente o grave, deben realizarse las debidas exploraciones complementarias e iniciarse un tratamiento adecuado.

**Figura 1. Porcentaje de mujeres tratadas con la inyección subcutánea de AMPD que presentaron amenorrea por mes de 30 días en ensayos sobre anticoncepción (población IT, n = 2053)**



**Figura 2. Porcentaje de mujeres tratadas con la inyección subcutánea de AMPD que presentaron sangrado y/o oligometrorragia por mes de 30 días en ensayos sobre anticoncepción (población IT, n = 2053)**



### *Riesgo de cáncer:*

En la vigilancia de casos y controles a largo plazo de usuarias de DMPA-IM 150 mg no se detectó ningún aumento del riesgo global de cáncer ovárico, de hígado o de cuello uterino, y se observó un efecto protector prolongado de reducción del riesgo de cáncer endometrial en la población de usuarias.

El cáncer de mama es raro entre las mujeres de menos de 40 años, tomen o no anticonceptivos hormonales.

Los resultados de algunos estudios epidemiológicos sugieren la existencia de una pequeña diferencia en el riesgo de padecer la enfermedad entre las usuarias actuales y recientes y las mujeres que nunca los han usado. Cualquier riesgo adicional al que están expuestas las usuarias actuales y recientes de AMPD es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama, especialmente en mujeres jóvenes (ver la tabla siguiente) y no es evidente 10 años después del último uso. La duración del uso no parece ser un factor importante.

### **Número posible de casos adicionales de cáncer de mama diagnosticados hasta 10 años después de suspender el uso de gestágenos inyectables\***

Edad a la que se usó el AMPD por última vez	N.º de casos por cada 10 000 mujeres que nunca lo han usado	Posibles casos adicionales por cada 10 000 usuarias de AMPD
20	Menos de 1	Mucho menos de 1
30	44	2-3
40	160	10

\*basado en el uso durante 5 años

### *Alteraciones tromboembólicas*

Aunque no se ha establecido una relación de causa y efecto entre el AMP y la aparición de alteraciones tromboticas o tromboembólicas, no debe volver a administrarse el fármaco a ninguna paciente que presente un acontecimiento de este tipo, como, por ejemplo, embolia pulmonar, enfermedad cerebrovascular, trombosis retiniana o trombosis venosa profunda mientras se encuentra en tratamiento con Sayanaject. No se ha estudiado en ensayos clínicos a mujeres con antecedentes de alteraciones tromboembólicas y no se dispone de información que corrobore la seguridad del uso de Sayanaject en esta población.

### *Anafilaxia y reacción anafilactoide*

Si se produce una reacción anafiláctica, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Para las reacciones anafilácticas graves, se necesita tratamiento médico de urgencia.

### *Trastornos oculares*

En caso de pérdida visión repentina parcial o total o de aparición brusca de proptosis, diplopía o migraña, no debe volver a administrarse el medicamento sin un examen previo. Si el examen revela un papiledema o lesiones vasculares retinianas, no deberá volver a administrarse el medicamento.

### Precauciones

#### *Cambios de peso*

Los cambios de peso son frecuentes, pero impredecibles. En los ensayos de fase III se realizó un seguimiento del peso corporal durante 12 meses. La mitad (50 %) de las mujeres se mantuvieron en su peso corporal inicial con un margen de 2,2 kg. El 12 % de las mujeres adelgazó más de 2,2 kg y el 38 % engordó más de 2,3 kg.

#### *Retención de líquidos*

Existen indicios de que los gestágenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, por lo que debe procederse con cautela al tratar a las pacientes con una enfermedad preexistente a la que pueda afectar negativamente la retención de líquidos.

#### *Recuperación de la ovulación*

Tras una dosis única de inyección subcutánea de AMPD, la tasa acumulada de recuperación de la ovulación medida por la progesterona en plasma fue del 97,4 % (38/39 pacientes) un año después de la administración. Tras el margen terapéutico de 14 semanas, la recuperación de la ovulación más rápida se produjo en una semana y la mediana de tiempo hasta la ovulación fue de 30 semanas. Debe advertirse a las pacientes de la posibilidad de retrasos en la recuperación de la ovulación tras el uso de este método, independientemente del tiempo que se haya usado. No obstante, se reconoce que la amenorrea y/o la menstruación irregular tras la suspensión de la anticoncepción hormonal pueden deberse a un trastorno subyacente asociado a la irregularidad menstrual, en especial, el síndrome ovárico poliquístico.

#### *Trastornos psiquiátricos*

Mientras reciben Sayanaject, debe hacerse un seguimiento minucioso de las pacientes que hayan recibido tratamiento para la depresión clínica.

#### *Protección contra infecciones de transmisión sexual*

Debe advertirse a las mujeres de que Sayanaject no protege contra las infecciones de transmisión sexual (ITS), incluida la infección por VIH (SIDA) aunque, también, el AMPD es una inyección estéril y, si se utiliza como se indica, no las expondrá a ninguna ITS. Las prácticas sexuales más seguras, como el uso correcto y continuado de los preservativos, reducen la transmisión de ITS a través del contacto sexual, incluido el VIH.

Los beneficios de los métodos anticonceptivos y sus riesgos deben evaluarse individualmente para cada mujer.

#### *Hidratos de carbono/metabolismo*

Algunas pacientes en tratamiento con gestágenos pueden mostrar una disminución de la tolerancia a la glucosa. Debe observarse atentamente a las pacientes diabéticas mientras reciben dicho tratamiento.

#### *Función hepática*

Si alguna mujer en tratamiento con Sayanaject presenta ictericia, deberá sopesarse la conveniencia de no volver a administrar el medicamento (ver sección 4.3).

#### *Hipertensión y alteraciones lipídicas*

Algunos indicios sugieren la existencia de un pequeño aumento del riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares en mujeres con hipertensión o alteraciones lipídicas que utilizaron inyectables de gestágenos solos. Si aparece hipertensión durante el tratamiento con Sayanaject y/o si el aumento de la hipertensión no puede normalizarse satisfactoriamente por medio de antihipertensivos, debe suspenderse el tratamiento con Sayanaject. Otros factores de riesgo para los trastornos trombóticos arteriales son: hipertensión, tabaquismo, edad, alteraciones lipídicas, migraña, obesidad, antecedentes familiares, trastornos valvulares cardíacos y fibrilación auricular.

Sayanaject debe utilizarse con precaución en las pacientes con uno o más de estos factores de riesgo.

### *Otros trastornos*

Se han notificado los siguientes trastornos durante el embarazo y el uso de esteroides sexuales, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de gestágenos: ictericia y/o prurito asociados a colestasis, formación de piedras en la vesícula biliar, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes del embarazo, pérdida de audición asociada a otosclerosis.

Ante la presencia de alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados, deben sopesarse los beneficios del uso de Sayanaject en relación con los riesgos de forma individualizada, así como comentarse con la paciente antes de que esta decida empezar a usarlo. En caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar con el médico. El médico deberá decidir entonces si debe suspenderse el uso de Sayanaject.

### *Pruebas de laboratorio*

Cuando se envíen las muestras correspondientes, debe advertirse al analista sobre el tratamiento con gestágenos. Debe informarse al médico de que el tratamiento con gestágenos puede afectar a determinadas pruebas de función hepática y endocrina, así como a determinados componentes de la sangre:

- a) Los esteroides en plasma/orina disminuyen (por ejemplo, progesterona, estradiol, pregnanediol, testosterona, cortisol).
- b) Las concentraciones de gonadotropina en plasma y orina disminuyen (por ejemplo, LH, FSH).
- c) Las concentraciones de globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) disminuyen.

### *Información importante sobre excipientes*

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216). Este medicamento contiene menos de 23 mg (1mmol) de sodio por 104 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con Sayanaject.

Raramente se han notificado interacciones con otros tratamientos médicos (incluidos los anticoagulantes orales), pero no se ha determinado la causalidad. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos.

*In vitro*, el AMP se metaboliza fundamentalmente por hidroxilación a través de la CYP3A4. No se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas en los que se evalúen los efectos clínicos con los inductores o inhibidores de la CYP3A4 en el AMP; por tanto, se desconocen los efectos clínicos de dichos inductores o inhibidores.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Fertilidad*

Sayanaject está indicado para la prevención del embarazo.

Tras la suspensión de Sayanaject, las mujeres pueden sufrir un retraso en la recuperación de la fertilidad (concepción) (ver sección 4.4).

### *Embarazo*

Sayanaject está contraindicado en las mujeres embarazadas. Algunos informes sugieren la existencia de una asociación entre la exposición intrauterina a los gestágenos durante el primer trimestre de embarazo y la presencia de anomalías genitales en fetos de sexo femenino y masculino. Si la paciente utiliza Sayanaject durante el embarazo o si se queda embarazada mientras usa este medicamento, deberá advertírsele del peligro para el feto.

Un estudio reveló que los recién nacidos de embarazos no planificados que se producían entre 1 y 2 meses después de la inyección de acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM) corrían un mayor riesgo de bajo peso al nacer; esto, a su vez, se ha asociado a un aumento del riesgo de muerte neonatal. No obstante, el riesgo global de que esto se produzca es muy reducido, ya que los embarazos durante el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM) son poco frecuentes.

Los niños que han estado expuestos al AMP en el útero y que se sometieron a un seguimiento hasta la adolescencia no mostraron indicios de efectos adversos en la salud, incluido el desarrollo físico, intelectual, sexual y social.

#### *Lactancia*

Se han identificado pequeñas cantidades detectables de fármaco en la leche de madres que recibían AMP. La composición, calidad y cantidad de la leche de las madres lactantes en tratamiento con acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM) no resultan perjudicadas. Se ha estudiado a recién nacidos y niños pequeños expuestos al AMP a través de la leche materna para detectar efectos en el desarrollo y la conducta durante la pubertad. No se han observado efectos adversos. No obstante, debido a las limitaciones de los datos relativos a los efectos del AMP en los niños pequeños lactantes de menos de seis semanas de edad, no debe administrarse Sayanaject hasta que hayan transcurrido al menos seis semanas desde el parto, cuando el sistema enzimático del niño esté más desarrollado.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Sayanaject sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Acontecimientos notificados en ensayos clínicos:

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas con frecuencias basadas en datos de todas las causas provenientes de ensayos clínicos en los que participaron 2053 mujeres que recibieron tratamiento con la inyección subcutánea de AMPD como método anticonceptivo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentes (> 5 %) fueron cefalea (8,9 %), metrorragia (7,1 %), aumento de peso (6,9 %), amenorrea (6,3 %) y reacción en la zona de inyección (de cualquier tipo, 6,1 %).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuentes	( $\geq 1/10$ )
Frecuentes	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Poco frecuentes	( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Raras	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Acontecimientos notificados durante el periodo de farmacovigilancia:

Además, también se incluyen en la siguiente lista las reacciones adversas de trascendencia médica obtenidas de los datos de farmacovigilancia con el uso de AMPD inyectable (IM o SC):

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)				Cáncer de mama (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento (ver sección 4.4)		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Retención de líquidos (ver sección 4.4), aumento del apetito, disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio, ansiedad, trastorno afectivo, irritabilidad, libido disminuida	Nerviosismo, trastorno emocional, anorgasmia		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea	Migraña, somnolencia		Crisis epilépticas
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo		
Trastornos cardiacos			Taquicardia		
Trastornos vasculares			Hipertensión (ver sección 4.4), vena varicosa, sofocos		Embolismo pulmonar, embolismo y trombosis (ver sección 4.4), tromboflebitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas	Distensión abdominal		
Trastornos hepatobiliares					Ictericia, función hepática anormal (ver sección 4.4)

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia, hirsutismo, dermatitis, equimosis, Cloasma, erupción, prurito, urticaria	Lipodistrofia adquirida	Estrías en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, dolor en las extremidades	Artralgia, espasmos musculares		Osteoporosis, fracturas osteoporóticas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menometrorragia, metrorragia, menorragia (ver sección 4.4), dismenorrea, amenorrea, vaginitis, dolor de mama	Quiste ovárico, hemorragia uterina (irregular, aumento, disminución), secreción vaginal, dispareunia, galactorrea, dolor pélvico, sequedad vulvovaginal, síndrome premenstrual, Dolor mamario a la palpación, aumento de tamaño de la mama		

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, reacción en la zona de inyección, atrofia /indentación/hoyuelo persistente en la zona de inyección, nódulo/bulto en el lugar de la inyección, dolor/dolor a la presión en el lugar de la inyección	Pirexia	Astenia	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (ver sección 4.4), citología cérvicouterina anormal	Densidad ósea disminuida (ver sección 4.4), tolerancia a la glucosa disminuida (ver sección 4.4), enzimas hepáticas anormales	Disminución de peso (ver sección 4.4)	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

No es necesario tomar medidas aparte de la suspensión del tratamiento.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: gestágenos, código ATC: G03AC06

El AMP es un análogo de la 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona, con efectos antiestrogénicos, antiandrogénicos y antigonadotróficos.

La inyección subcutánea de AMPD inhibe la secreción de gonadotropinas que, a su vez, impide la maduración folicular y la ovulación y produce un espesamiento del moco cérvicouterino que impide la entrada del semen en el útero. Estas acciones producen su efecto anticonceptivo.

#### Cambios en la DMO en mujeres adultas

En un estudio en el que se compararon los cambios en la DMO de mujeres que usaron la inyección subcutánea de AMPD con los de mujeres que utilizaron acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM), no se hallaron diferencias significativas en la pérdida de DMO entre los dos grupos después de dos años de tratamiento. En la Tabla 1 se enumeran los cambios porcentuales promedio en la DMO en el grupo que recibió la inyección subcutánea de AMPD.

**Tabla 1. Cambio porcentual promedio en la DMO desde la visita inicial en mujeres que utilizaron la inyección subcutánea de AMPD por localización ósea**

Duración del tratamiento	Columna lumbar		Cadera total		Cuello femoral	
	n	Cambio porcentual promedio (IC del 95 %)	n	Cambio porcentual promedio (IC del 95 %)	n	Cambio porcentual promedio (IC del 95 %)
<b>1 año</b>	166	-2,7 (-3,1 a -2,3)	166	-1,7 (-2,1 a -1,3)	166	-1,9 (-2,5 a -1,4)
<b>2 año</b>	106	- 4,1 (-4,6 a -3,5)	106	-3,5 (-4,2 a -2,7)	106	-3,5 (-4,3 a -2,6)

En otro ensayo clínico controlado con mujeres adultas que utilizaron acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM) durante un periodo de hasta 5 años, se observaron disminuciones promedio de la DMO en la columna y la cadera del 5-6% frente a la ausencia de cambio significativo en la DMO en el grupo de referencia. La disminución de la DMO fue más pronunciada durante los dos primeros años de uso, con descensos de menor importancia en los años posteriores. En la DMO de la columna lumbar se observaron cambios promedio del -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 % y -5,38 % después de 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente. Las disminuciones promedio de la DMO de la cadera total y el cuello femoral fueron similares. Para obtener más detalles, consultar la Tabla 2 a continuación.

Tras la suspensión del uso del acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM), la DMO aumentó hacia la recuperación de los valores iniciales durante el periodo posterior al tratamiento. La mayor duración del tratamiento se asoció a una tasa de recuperación más lenta de la DMO.

**Tabla 2. Cambio porcentual promedio en la DMO desde la visita inicial en mujeres adultas por localización ósea y cohorte tras 5 años de tratamiento con acetato de medroxiprogesterona 150 mg IM y seguimiento de 2 años después del tratamiento o tras 7 años de observación (grupo de referencia)**

Tiempo en el estudio	Columna		Cadera total		Cuello femoral	
	Acetato de medroxiprogesterona	Referencia	Acetato de medroxiprogesterona	Referencia	Acetato de medroxiprogesterona	Referencia

<b>5 años*</b>	n = 33 -5,38 %	n = 105 0,43 %	n = 21 -5,16 %	n = 65 0,19 %	n = 34 -6,12 %	n = 106 -0,27 %
<b>7 años**</b>	n = 12 -3,13 %	n = 60 0,53 %	n = 7 -1,34 %	n = 39 0,94 %	n = 13 -5,38 %	n = 63 -0,11 %

\*El grupo de tratamiento estaba compuesto por mujeres que recibieron acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM) durante 5 años y el grupo de referencia estaba formado por mujeres que no utilizaron contracepción hormonal durante dicho periodo.

\*\*El grupo de tratamiento estaba compuesto por mujeres que recibieron acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM) durante 5 años y fueron sometidas a un seguimiento durante 2 años después del tratamiento y el grupo de referencia estaba formado por mujeres que no utilizaron contracepción hormonal durante 7 años.

### Cambio en la DMO en adolescentes de sexo femenino (12-18 años)

Los resultados de un ensayo clínico, no aleatorizado, sin enmascaramiento, de acetato de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM cada 12 semanas hasta un periodo de 240 semanas [4,6 años] seguido de evaluaciones postratamiento) en adolescentes del sexo femenino (12-18 años) también pusieron de manifiesto que el uso de acetato de medroxiprogesterona IM estaba asociado a una disminución significativa de la DMO en relación con los valores iniciales. Entre las pacientes que recibieron = 4 inyecciones/periodo de 60 semanas, la disminución promedio de la DMO de la columna lumbar fue del -2,1 % a las 240 semanas (4,6 años); las disminuciones promedio para la cadera total y el cuello femoral fueron del -6,4 % y del -5,4 % respectivamente. El seguimiento posterior al tratamiento mostró que, de acuerdo con los valores promedio, la DMO de la columna lumbar se recuperó hasta alcanzar los niveles iniciales aproximadamente 1 año después de la suspensión del tratamiento y que la DMO de la cadera lo hizo aproximadamente 3 años después de la suspensión del tratamiento. No obstante, cabe destacar que un número elevado de pacientes abandonaron el ensayo, por lo que estos resultados se basan en un número reducido de pacientes (n = 71 a las 60 semanas y n = 25 a las 240 semanas de la suspensión del tratamiento). Por el contrario, una cohorte no comparable de pacientes no emparejadas sin tratamiento, con parámetros óseos iniciales diferentes de los de las usuarias de AMPD, mostró aumentos promedio de la DMO a las 240 semanas del 6,4 %, el 1,7 % y el 1,9 % para la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral respectivamente.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

En la Tabla 1 se muestran los parámetros farmacocinéticos del AMP tras una inyección SC única de AMPD.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del AMP tras una inyección SC única de AMPD en mujeres sanas (n = 42)**

	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (día)	$C_{91 (min)}$ (ng/ml)	$AUC_{0-91}$ (ng·día/ml)	$AUC_{0-?}$ (ng·día/ml)	$t^{1/2}$ (día)
Promedio	1,56	8,8	0,402	66,98	92,84	43
Mín.	0,53	2,0	0,133	20,63	31,36	16
Máx.	3,08	80,0	0,733	139,79	162,29	114

$C_{max}$  = concentración sérica máxima;  $T_{max}$  = tiempo en el que se observa la  $C_{max}$ ;  $AUC_{0-91}$  = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante 91 días;  $t^{1/2}$  = semivida terminal; 1 nanogramo =  $10^3$  picogramo

## Características generales

### *Absorción*

La absorción del AMP desde la zona de inyección SC hasta alcanzar concentraciones terapéuticas es relativamente rápida. El  $T_{max}$  promedio se alcanza aproximadamente una semana después de la inyección. Las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) de AMP oscilan, por lo general, entre 0,5 y 3,0 ng/ml, con una  $C_{max}$  promedio de 1,5 tras una inyección SC única.

### *Efecto en la zona de inyección*

Se administró una inyección de AMPD por vía subcutánea en la parte anterior del muslo o en el abdomen para evaluar los efectos en la curva de concentración plasmática y tiempo del AMP. Las concentraciones mínimas ( $C_{min}$ ; día 91) de AMP fueron similares para las dos zonas de inyección, lo que sugiere que la zona de inyección no afecta negativamente a la eficacia anticonceptiva.

### *Distribución*

La fijación del AMP a las proteínas plasmáticas promedia el 86 %. El AMP se fija principalmente a la albúmina en suero; no se produce fijación a las SHBG.

### *Biotransformación*

El AMP se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de las enzimas del citocromo P450. Su metabolismo conlleva fundamentalmente la reducción del anillo A y/o la cadena lateral, la pérdida del grupo acetilo, la hidroxilación en las posiciones 2, 6 y 21 o en una combinación de estas, lo que da como resultado la creación de más de 10 metabolitos.

### *Eliminación*

Las concentraciones residuales de AMP al final del intervalo de administración (3 meses) de la inyección subcutánea de AMPD son, por lo general, inferiores a 0,5 ng/ml, en consonancia con su semivida terminal aparente de ~40 días tras la administración SC. La mayoría de los metabolitos del AMP se excretan en la orina en forma de conjugados glucorónidos y únicamente pequeñas cantidades se excretan en forma de sulfatos.

### *Linealidad/No linealidad*

De acuerdo con los datos de una dosis única, no existieron indicios de no linealidad por encima del intervalo posológico de entre 50 y 150 mg tras la administración SC. La relación entre el AUC o la  $C_{min}$  y la dosis SC de AMP pareció ser lineal. La  $C_{max}$  promedio no cambió sustancialmente con el aumento de la dosis.

### *Raza*

No hubo diferencias manifiestas en la farmacocinética y/o en la farmacodinámica del AMP tras la administración SC de AMPD entre las mujeres de todos los orígenes étnicos estudiados. Se ha evaluado la farmacocinética/farmacodinámica del AMP en mujeres asiáticas en un estudio independiente.

### *Efecto del peso corporal*

No es necesario ajustar la dosis de Sayanaject en función del peso corporal. El efecto del peso corporal en la farmacocinética del AMP se evaluó en un subgrupo de mujeres ( $n = 42$ , índice de masa corporal [IMC] de entre 18,2 y 46,0 kg/m<sup>2</sup>). Los valores del AUC<sub>0-91</sub> para el AMP fueron de 68,5, 74,8, y 61,8 ng·día/ml en las mujeres con categorías de IMC  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>,  $> 25$  y  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>, y  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> respectivamente. La  $C_{max}$  promedio del AMP fue de 1,65 ng/ml en las mujeres con un IMC  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>, de 1,76 ng/ml en las mujeres

con un IMC > 25 y = 30 kg/m<sup>2</sup>, y de 1,40 ng/ml en las mujeres con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. El intervalo de las concentraciones mínimas ( $C_{\min}$ ) de AMP y las semividas fueron similares para los 3 grupos de IMC.

#### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Desde una perspectiva farmacodinámica, la duración de la supresión de la ovulación depende del mantenimiento de las concentraciones terapéuticas de AMP a lo largo del intervalo de administración de 13 semanas.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se ha demostrado que el acetato de medroxiprogesterona tiene efectos adversos sobre la reproducción en los animales, por lo que su uso está contraindicado durante el embarazo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Macrogol 3350  
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)  
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)  
Cloruro de sodio  
Polisorbato 80  
Fosfato de sodio monobásico monohidratado  
Hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato  
Metionina  
Povidona  
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajuste del pH  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Sin abrir: 3 años

Una vez abierto: usar inmediatamente, desechar la solución sobrante.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No refrigerar o congelar

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Sayanaject suspensión inyectable se suministra en un envase para un solo uso en forma de inyector precargado con 0,65 ml. El inyector consta de un depósito de laminado de polietileno lineal de baja densidad con aguja fina de 23 G de acero inoxidable de tipo AISI 304 siliconado, sujeta mediante una válvula y una conexión de polietileno de baja densidad.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer S.L.  
Avda. de Europa 20B  
Parque empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

80.331

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 de octubre de 2015

Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

07/2018.