

Wyeth

SAYANA®

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável

160 MG/ML



Sayana®
acetato de medroxiprogesterona

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Sayana®

Nome genérico: acetato de medroxiprogesterona

APRESENTAÇÃO

Sayana® 160 mg/mL (104 mg/0,65 mL) em embalagem contendo 1 envelope com seringa preenchida de plástico transparente descartável estéril com 0,65 mL de suspensão injetável + 1 agulha descartável.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 0,65 mL de Sayana® contém 104 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, cloreto de sódio, macrogol, polissorbato 80, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, metionina, povidona, hidróxido de sódio^a, ácido clorídrico^a, água para injetáveis.

a = para ajuste de pH

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sayana® (acetato de medroxiprogesterona) é indicado como contraceptivo e também é indicado para o manejo da dor associada à endometriose.

Uso por Longo Prazo

Uma vez que a perda da densidade mineral óssea pode ocorrer em mulheres na pré-menopausa, que utilizam Sayana® a longo-prazo (vide item 5. Advertências e Precauções – Advertências e Precauções Especiais – Perda da Densidade Mineral Óssea e item 3. Características Farmacológicas – Estudos Clínicos – Estudos de Densidade Mineral Óssea), uma avaliação do risco/benefício, que também considere a diminuição da densidade mineral óssea ocorrida durante a gravidez e ou lactação, deve ser considerada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos de Contraceção

Em três estudos clínicos abertos, acetato de medroxiprogesterona (104 mg administrados a cada 3 meses subcutaneamente), foi administrado a mulheres saudáveis, não grávidas, sexualmente ativas, com idades entre 18 e 49 anos, que desejavam contraceção a longo prazo. Nestes 3 estudos, não foram detectadas gestações entre 2042 mulheres tratadas com acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, por até 1 ano. Em mulheres com menos de 36 anos de idade (no início do estudo), a taxa de gravidez pelo Índice Pearl nos ciclos em que nenhum outro método contraceptivo foi utilizado, foi de 0 gestação por 100 mulheres-ano de uso (acima do IC 95% = 0,25).

Referências

Trussell J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Kowal D, Guest F, Contraceptive Technology: 17th Revised Edition. New York, NY: Irvington Publishers, 1998.

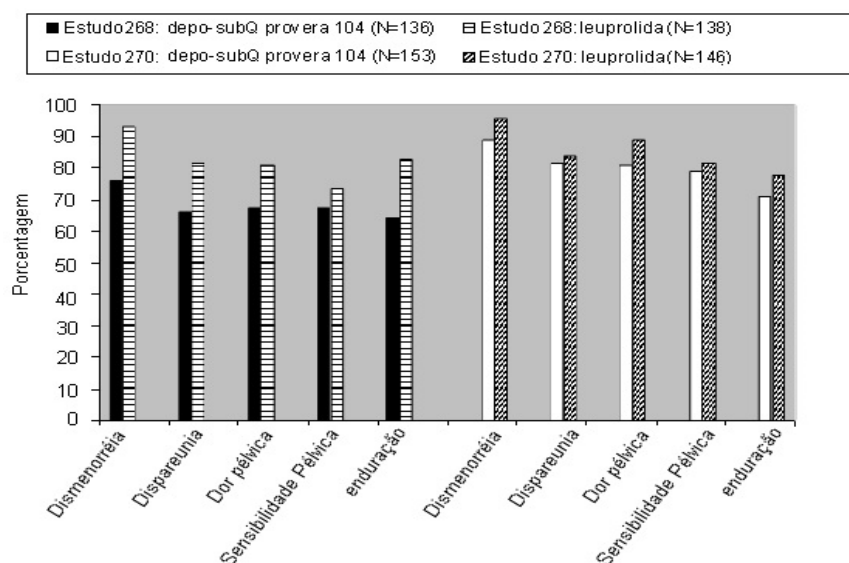
Trussell, J., & Vaughan, B. (1999). Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 National Survey of Family Growth. Family planning perspectives, 64-93.

Estudos de Endometriose

A eficácia do acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, na redução da dor associada à endometriose em mulheres com sinais e sintomas de endometriose foi demonstrada em dois estudos controlados por comparador ativo. Cada estudo avaliou a redução da dor associada à endometriose em 6 meses de tratamento e a recorrência dos sintomas por 12 meses pós-tratamento. Pacientes tratadas com acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, por 6 meses receberam uma dose de 104 mg a cada 3 meses (2 injeções), enquanto mulheres tratadas com microesferas de leuprolida por 6 meses receberam uma dose de 11,25 mg a cada 3 meses (2 injeções) ou 3,75 mg a cada mês (6 injeções). O Estudo 268 foi conduzido nos EUA e no Canadá e incluiu 274 pacientes (136 no grupo do acetato de medroxiprogesterona de aplicação subcutânea e 138 no grupo da leuprolida). O Estudo 270 foi conduzido na América do Sul, Europa e Ásia, e incluiu 299 pacientes (153 no grupo de acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, e 146 no grupo da leuprolida).

A redução da dor foi avaliada utilizando escala Biberoglu e Behrman modificada, que compreende três sintomas reportados por pacientes (dismenorreia, dispareunia, e dor pélvica não relacionada à menstruação) e dois sinais avaliados durante o exame pélvico (sensibilidade e endurecimento pélvicos). Para cada categoria, resposta favorável foi definida como melhora de pelo menos 1 unidade (a gravidade foi classificada em uma escala de 0 a 3) com relação à pontuação referente ao nível basal (vide Figura 1).

Figura 1 – Porcentagem de respondedores ao final do tratamento (Mês 6 ou última avaliação se tardio) nos Estudos 268 e 270



Resposta favorável = redução da gravidade do sintoma ou sinal de ≥ 1 ponto na escala de 0 a 3, quando comparado ao nível basal.

Adicionalmente, as pontuações de cada uma das cinco categorias foram combinadas, sendo o total (score combinado) considerado uma medida global da melhora geral da doença. Para pacientes com score de nível basal para cada uma das cinco categorias, uma diminuição média de quatro pontos em relação ao nível basal foi considerada uma melhora clinicamente significativa. Em ambos os estudos, para ambos os grupos de tratamento, as alterações médias obtidas no score combinado atingiram os critérios de melhora definidos no protocolo.

Nos estudos clínicos, o tratamento com acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, foi limitado a seis meses. Dados sobre benefícios obtidos com a permanência do tratamento por maior tempo não estão disponíveis.

Pacientes relataram diariamente a ocorrência e a gravidade de fogachos (sensação de ondas de calor) 28,6% das pacientes em tratamento com acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, relataram sentir fogachos (sensação de ondas de calor) moderados ou graves no período basal, 36,2% no Mês 3, e 26,7% no Mês 6 de tratamento. Das pacientes em tratamento com leuprolida, 32,8% relataram sentir fogachos (sensação de ondas de calor) moderados ou graves no período basal, 74,2% no Mês 3, e 68,5% no Mês 6 de tratamento.

Referências

- Schlaff, W. D., Carson, S. A., Luciano, A., Ross, D., & Bergqvist, A. (2006). Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertility and sterility*, 85(2), 314-325.
- Crosignani, P. G., Luciano, A., Ray, A., & Bergqvist, A. (2006). Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Human Reproduction*, 21(1), 248-256.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17 α -hidroxi-6 α -metilprogesterona) é um derivado da progesterona.

Mecanismo de Ação

O acetato de medroxiprogesterona é uma progestina sintética (estruturalmente relacionado ao hormônio progesterona endógeno) que demonstrou possuir várias ações farmacológicas sobre o sistema endócrino:

- Inibição das gonadotrofinas pituitárias (FSH e LH);
- Diminuição dos níveis sanguíneos de ACTH e de hidrocortisona;
- Diminuição da testosterona circulante;

- Diminuição dos níveis de estrogênio circulante (como resultado da inibição de FSH e indução enzimática de redutase hepática, resultando em aumento do clearance de testosterona e consequente redução de conversão de androgênios para estrogênios).

Todas essas ações resultam em um número de efeitos farmacológicos descritos abaixo:

Contraceção

Quando o acetato de medroxiprogesterona é administrado por via parenteral à paciente na posologia recomendada, inibe a secreção das gonadotrofinas, que, por sua vez, evitam a maturação do folículo e a ovulação e, causam espessamento do muco cervical que inibe a entrada de espermatozoides no útero.

Endometriose

A supressão das concentrações séricas de estradiol e a possível ação direta do Sayana® nas lesões da endometriose parecem ser responsáveis pelo efeito terapêutico sobre a dor associada à endometriose.

Estudos Clínicos

Estudos de Densidade Mineral Óssea

Alterações da densidade mineral óssea em mulheres adultas

Em um estudo clínico controlado não randomizado comparando mulheres adultas usando o contraceptivo acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por até 5 anos com mulheres que escolheram não usar nenhuma contracepção hormonal, 42 usuárias de acetato de medroxiprogesterona concluíram 5 anos de tratamento e forneceram pelo menos uma medição de seguimento da densidade mineral óssea após a interrupção do acetato de medroxiprogesterona. Entre as usuárias de acetato de medroxiprogesterona, a densidade mineral óssea diminuiu durante os dois primeiros anos de uso, com pequenos declínios nos anos subsequentes. Foram observadas alterações médias na densidade mineral óssea da coluna lombar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% e -5,38% após 1, 2, 3, 4 e 5 anos, respectivamente. As reduções médias na densidade mineral óssea do quadril total e colo femoral foram semelhantes. Não houve nenhuma alteração significativa na densidade mineral óssea das mulheres do grupo controle durante o mesmo período de tempo.

Recuperação da densidade mineral óssea em mulheres adultas após o tratamento

Na mesma população de estudo houve recuperação parcial da densidade mineral óssea em relação aos valores basais durante o período de 2 anos após a interrupção do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM).

Após 5 anos de tratamento com acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM), a alteração percentual média na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foi de -5,4%, -5,2% e -6,1% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente, enquanto as mulheres do grupo controle não tratadas, durante o mesmo intervalo de tempo, apresentaram alterações médias em relação aos valores basais de +/- 0,5% ou menos nos mesmos sítios esqueléticos. Dois anos após interromper as injeções de acetato de medroxiprogesterona, a densidade mineral óssea média aumentou em todos os 3 sítios esqueléticos, mas os déficits permaneceram: -3,1%, -1,3% e -5,4% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. No mesmo ponto de tempo, as mulheres do grupo controle apresentaram alterações médias em relação aos valores basais de densidade mineral óssea de 0,5%, 0,9% e -0,1% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente.

Alterações da densidade mineral óssea em adolescentes do sexo feminino (12-18 anos de idade)

O efeito do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) na densidade mineral óssea por até 240 semanas (4,6 anos) foi avaliado em um estudo clínico aberto não comparativo de 159 adolescentes do sexo feminino (12-18 anos de idade) que escolheram iniciar o tratamento com acetato de medroxiprogesterona; 114 das 159 participantes utilizaram acetato de medroxiprogesterona de forma contínua (4 injeções durante cada período de 60 semanas) e tiveram a densidade mineral óssea medida na 60ª semana. A densidade mineral óssea diminuiu durante os dois primeiros anos de uso com pouca alteração nos anos subsequentes. Depois de 60 semanas de uso de acetato de medroxiprogesterona, as alterações percentuais médias na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,5%, -2,8% e -3,0% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. Um total de 73 participantes continuou a usar acetato de medroxiprogesterona por 120 semanas; as alterações percentuais médias na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,7%, -5,4% e -5,3% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. Um total de 28 participantes continuou a usar acetato de medroxiprogesterona por 240 semanas; as alterações percentuais médias na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,1%, -6,4% e -5,4% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente.

Recuperação da densidade mineral óssea após o tratamento em adolescentes

No mesmo estudo, 98 participantes adolescentes receberam pelo menos 1 injeção de acetato de medroxiprogesterona e forneceram pelo menos uma medição de seguimento da densidade mineral óssea após interromper o uso do acetato de medroxiprogesterona, com o tratamento de acetato de medroxiprogesterona durando até 240 semanas (equivalente a 20 injeções de acetato de medroxiprogesterona) e o seguimento pós-tratamento estendendo-se por até 240 semanas após a última injeção de acetato de medroxiprogesterona. O número médio de injeções recebidas durante a fase de tratamento foi 9. No momento da última injeção de acetato de medroxiprogesterona, as alterações percentuais da densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,7%, -4,1% e -3,9% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. Ao longo do tempo, esses déficits médios na densidade mineral óssea foram completamente recuperados após a descontinuação do acetato de medroxiprogesterona. A recuperação total exigiu 1,2 anos na coluna lombar, 4,6 anos no quadril total e 4,6 anos no colo femoral. O tratamento de longa duração e o fumo foram associados à recuperação mais lenta. Vide item 5 Advertências e Precauções – Advertências e Precauções Especiais – Perda de densidade mineral óssea.

Relação entre a incidência de fraturas com o uso ou o não uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por mulheres em idade reprodutiva

Um estudo de coorte retrospectivo para avaliar a associação entre o acetato de medroxiprogesterona injetável e a incidência de fraturas ósseas foi conduzido em 312.395 mulheres que utilizam contraceptivos no Reino Unido. As taxas de incidência de fratura foram comparadas antes e depois do início do uso de acetato de medroxiprogesterona e também entre usuárias de acetato de medroxiprogesterona e mulheres que utilizavam outros contraceptivos sem histórico de uso de acetato de medroxiprogesterona. Entre as mulheres que utilizavam acetato de medroxiprogesterona, o uso de acetato de medroxiprogesterona não foi associado a um aumento no risco de fraturas (razão da taxa de incidentes = 1,01, IC de 95% 0,92-1,11, comparando o período de seguimento do estudo com até 2 anos de observação antes do uso do acetato de medroxiprogesterona). No entanto, as usuárias de acetato de medroxiprogesterona de fato apresentaram mais fraturas do que não usuárias, não apenas após o primeiro uso do contraceptivo (RTI = 1,23, IC de 95% 1,16-1,30), mas também antes do primeiro contraceptivo (RTI = 1,28, IC de 95% 1,07-1,53).

Além disso, as fraturas nos sítios ósseos específicos característicos de fraturas por fragilidade osteoporótica (coluna, quadril, pélvis) não foram mais frequentes entre usuárias de acetato de medroxiprogesterona em comparação com não usuárias (RTI = 0,95, IC de 95% 0,74-1,23), nem houve nenhuma evidência de que o uso mais prolongado do acetato de medroxiprogesterona (2 anos ou mais) confere maior risco de fratura em comparação com menos de 2 anos de uso.

Esses dados demonstram que usuárias de acetato de medroxiprogesterona têm um perfil de risco de fratura inerentemente diferente de não usuárias por razões não relacionadas ao uso do acetato de medroxiprogesterona.

O seguimento máximo nesse estudo foi de 15 anos e, portanto, não é possível determinar os possíveis efeitos do acetato de medroxiprogesterona que possam se estender além dos 15 anos de seguimento.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: a absorção do acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, para atingir níveis terapêuticos é relativamente imediata. A média da $T_{máx}$ é atingida em aproximadamente uma semana após a injeção. O pico das concentrações de acetato de medroxiprogesterona ($C_{máx}$) varia, geralmente, de 0,5 a 3,0 ng/mL com uma média de $C_{máx}$ de 1,5 ng/mL após uma única injeção subcutânea.

Efeito no local da injeção: o acetato de medroxiprogesterona subcutâneo foi administrado na parte anterior da coxa ou no abdômen para avaliar os efeitos do perfil concentração-tempo de acetato de medroxiprogesterona. Concentrações de acetato de medroxiprogesterona de vale (C_{min} ; Dia 91) foram semelhantes nos dois locais, sugerindo que o local de injeção não afeta negativamente o efeito contraceptivo.

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas com acetato de medroxiprogesterona é em média 86%. A ligação ocorre principalmente com a albumina sérica, não ocorre ligação com SHBG (Globulina de ligação aos Hormônios Sexuais).

Metabolismo: o acetato de medroxiprogesterona é extensivamente metabolizado pelo fígado.

Eliminação: concentrações residuais de acetato de medroxiprogesterona no final do intervalo de dose (3 meses) de acetato de medroxiprogesterona subcutânea são geralmente abaixo de 0,5 ng/mL, o que é consistente com a meia-vida terminal aparente de ~40 dias após a administração subcutânea. A maioria dos metabólitos de acetato de medroxiprogesterona é excretada na urina como conjugados glucoronídeos com uma pequena parte excretada em forma de sulfatos.

Populações Especiais

Raça: não há diferenças aparentes na farmacocinética e/ou farmacodinâmica de acetato de medroxiprogesterona após administração subcutânea entre as mulheres das etnias estudadas. A farmacocinética/dinâmica do acetato de medroxiprogesterona em mulheres asiáticas foi avaliada em um estudo separado.

Efeito do peso corpóreo: nenhum ajuste de acetato de medroxiprogesterona subcutâneo é necessário com base no peso corpóreo. O efeito do peso corpóreo na farmacocinética do acetato de medroxiprogesterona foi avaliado em um subconjunto de mulheres (n = 42, índice de massa corpórea (IMC) variando de 18,2 a 46,0 kg/m²). Os valores da AUC₀₋₉₁ para acetato de medroxiprogesterona foram de 68,5, 74,8 e 61,8 ng – dia/mL em mulheres com categoria de IMC ≤ 25 kg/m², > 25 à ≤ 30 kg/m², e > 30 kg/m², respectivamente. A média da C_{máx} de acetato de medroxiprogesterona foi de 1,65 ng/mL em mulheres com IMC ≤ 25 kg/m², 1,76 ng/mL em mulheres com IMC > 25 à ≤ 30 kg/m², e 1,40 ng/mL em mulheres com IMC > 30 kg/m², respectivamente. A média de concentrações de vale de acetato de medroxiprogesterona (C_{min}) e as meias-vidas são comparáveis entre os 3 grupos de IMC.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

Carcinogênese, Mutagênese e Alterações da Fertilidade: administração intramuscular a longo-prazo de acetato de medroxiprogesterona mostrou produzir tumores mamários em cães da raça beagles. Não há evidência de efeitos carcinogênicos associados com a administração oral de acetato de medroxiprogesterona em ratos e camundongos. O acetato de medroxiprogesterona não foi mutagênico numa série de ensaios de toxicidade genética *in vitro* ou *in vivo*. O acetato de medroxiprogesterona em altas doses é um fármaco antifertilidade e, em casos de altas doses, pode-se esperar diminuição da fertilidade até que o tratamento termine.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sayana® é contraindicado em pacientes com as seguintes condições: grávidas ou com suspeita de gravidez; a pacientes com sangramento vaginal de causa não diagnosticada; a pacientes com disfunção hepática grave; a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao acetato de medroxiprogesterona ou a qualquer componente da fórmula; a pacientes com suspeita de neoplasia mamária ou neoplasia mamária comprovada.

Sayana® é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com Sayana® devem ser investigadas.

Sayana® pode causar algum grau de retenção hídrica, portanto, deve-se ter cautela ao tratar pacientes com condições médicas preexistentes que possam ser agravadas pelo acúmulo de líquidos.

Pacientes com história de tratamento para depressão clínica devem ser monitoradas cuidadosamente durante a terapia com Sayana®.

Algumas pacientes recebendo Sayana® podem apresentar uma diminuição na tolerância à glicose. Pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante terapia com Sayana®.

Havendo necessidade de exame histológico endometrial ou endocervical, o patologista (ou laboratório) deve ser informado de que a paciente está sob tratamento com Sayana®.

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de Sayana® pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- esteroides urinários/plasma (por ex. cortisol, estrogênio, pregnanodiol, progesterona, testosterona);
- gonadotrofinas urinárias/plasma (por ex. LH e FSH);
- globulina ligada a hormônios sexuais.

Se ocorrer perda completa ou parcial súbita de visão ou no caso de instalação súbita de proptose, diplopia ou enxaqueca, a medicação não deve ser readministrada até realização de exames. Se os exames revelarem papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser readministrada.

A descontinuação do medicamento é recomendada a pacientes que desenvolverem tromboembolismo venoso durante o tratamento com Sayana®.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Advertências e Precauções Especiais

Perda da densidade mineral óssea

O uso de acetato de injeções de medroxiprogesterona reduz os níveis de estrogênio sérico em mulheres na pré-menopausa e está associado com uma perda estatisticamente significativa da densidade mineral óssea devido ao ajuste do metabolismo ósseo para um nível mais baixo de estrogênio. A perda óssea pode ser maior com o aumento da duração do uso e pode não ser completamente reversível em algumas mulheres. Não se sabe se o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável durante a adolescência e no início da fase adulta, período crítico de crescimento ósseo, reduzirá o pico da massa óssea. Tanto em mulheres adultas e adolescentes, a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento parece ser substancialmente reversível após a descontinuação de injeções de acetato de medroxiprogesterona e o aumento da produção de estrogênio ovariano (vide item 3. Características Farmacológicas – Estudos Clínicos – Estudos de densidade mineral óssea). Depois de descontinuar o acetato de medroxiprogesterona injetável em adolescentes, a recuperação total da densidade mineral óssea média exigiu 1,2 anos na coluna lombar, 4,6 anos no quadril total e 4,6 anos no colo femoral (vide item 3. Características Farmacológicas – Estudos clínicos – Estudos de densidade mineral óssea – Recuperação da densidade mineral óssea após o tratamento em adolescentes do sexo feminino).

Em adultas, a densidade mineral óssea foi observada durante um período de 2 anos após a descontinuação do acetato de medroxiprogesterona injetável e a recuperação parcial da densidade mineral óssea média em relação aos valores basais foi observada no quadril total, colo femoral e coluna lombar (vide item 3. Características Farmacológicas – Estudos clínicos – Estudos de densidade mineral óssea – alterações da densidade mineral óssea em mulheres adultas). Um grande estudo observacional de usuárias de contraceptivos mostrou que o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável não tem efeito no risco de fraturas osteoporóticas ou não osteoporóticas em mulheres (vide item 3. Características Farmacológicas – Estudos de densidade mineral óssea – Relação entre a incidência de fraturas com o uso ou o não uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por mulheres em idade reprodutiva).

Alterações na densidade mineral óssea em mulheres adultas após 6 meses de tratamento para Endometriose

Em dois estudos clínicos com 573 mulheres adultas com endometriose, os efeitos na densidade mineral óssea após 6 meses de tratamento com acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, foram comparados aos efeitos do tratamento com leuprolida durante 6 meses. Após este período, as pacientes foram observadas por mais doze meses, sem estar sob tratamento.

A proporção de pacientes com diminuição de 5% ou mais da densidade mineral óssea foi estatisticamente significativamente maior, em cada período de tempo, no grupo tratado com leuprolida quando comparado ao grupo tratado com acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea (vide Tabela 2).

Tabela 2. Proporção de pacientes com diminuição de 5% ou mais em relação ao período basal, após 6 meses de tratamento com acetato de medroxiprogesterona, administrado por via subcutânea, ou leuprolida, e 6 meses após o término do tratamento (Estudos 268 e 270 combinados)

Parâmetro da Densidade Mineral Óssea	acetato de medroxiprogesterona administrado por via subcutânea n/N* (%)	leuprolida n/N* (%)	valor-p**
Final do tratamento (6 meses de tratamento)			
Coluna	12/208 (5,8%)	85/229 (37,1%)	<0,001
Quadril total	1/207 (0,5%)	25/227 (11,0%)	<0,001
Na visita de 12 meses (após 6 meses sem tratamento)			
Coluna	8/166 (4,8%)	32/178 (18,0%)	<0,001
Quadril total	3/166 (1,8%)	25/178 (14,0%)	<0,001

* n = número de pacientes com diminuição da densidade mineral óssea $\geq 5\%$; n = total de observações.

** qui-quadrado.

Outros métodos contraceptivos ou de tratamento endometrial devem ser considerados na análise risco/benefício do uso de injeção de acetato de medroxiprogesterona em mulheres com fatores de risco para osteoporose tais como:

- Uso crônico de álcool e/ou tabaco;
- Uso crônico de medicamentos que podem reduzir a massa óssea como anticonvulsivantes ou corticosteroides;
- Baixo índice de massa corpórea e distúrbios alimentares, por exemplo, anorexia nervosa e bulimia;
- Doença do metabolismo ósseo;
- História familiar importante de osteoporose.

É recomendado que todas as pacientes tenham uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Contraceção

Na maioria das mulheres que utilizam suspensão injetável de acetato de medroxiprogesterona observa-se uma modificação do seu padrão de sangramento menstrual (por ex.: sangramento irregular ou imprevisível/spotting, raramente, abundante ou sangramento contínuo). Quando as mulheres continuam a usar suspensão injetável de acetato de medroxiprogesterona, poucas apresentam sangramento irregular e muitas apresentam amenorreia.

O levantamento de casos controlados de pacientes em terapia com Sayana® por tempo prolongado, constatou aumento discreto ou nulo do risco global de câncer de mama e nenhum aumento do risco geral de câncer ovariano, de fígado ou de colo uterino, bem como um efeito prolongado protetor, no sentido de reduzir o risco de câncer do endométrio na população de pacientes.

Pacientes em terapia com Sayana® apresentaram tendência de aumento de peso durante o tratamento.

No caso de surgimento de icterícia, deve-se considerar a não readministração do medicamento.

Infecções Transmitidas Sexualmente

As pacientes devem ser alertadas para o fato de que Sayana® não protege contra infecções conhecidas como doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), inclusive infecções pelo HIV (AIDS). Sayana® é uma injeção estéril e, usado adequadamente conforme indicado, não expõe as usuárias a infecções sexualmente transmissíveis. Práticas sexuais mais seguras, incluindo o uso correto e consistente de preservativos, reduzem a transmissão de DSTs através do contato sexual, incluindo o HIV.

Alguns estudos observacionais descreveram uma associação entre a aquisição da infecção pelo HIV e uso de anticoncepcionais injetáveis compostos somente por progestágenos, incluindo Sayana®, em mulheres expostas ao HIV através de relações sexuais. Levando em conta a totalidade dos dados disponíveis e que os estudos relatados têm várias limitações metodológicas, não está claro se a associação descrita é causal ou é devido a outros fatores. Mulheres que estejam considerando optar pelo uso de contraceptivos injetáveis compostos apenas por progestágenos devem ser informadas sobre essas conclusões, sobre a incerteza da existência de uma relação causal e sobre como minimizar seu risco de contrair o HIV.

Os benefícios das opções de contraceção e seus riscos devem ser avaliados individualmente para cada mulher.

Ginecologia

Anovulação prolongada com amenorreia e/ou padrões menstruais erráticos podem ocorrer após a administração de dose única ou doses múltiplas de Sayana®.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Gravidez

Sayana® é contraindicado a mulheres grávidas.

Alguns relatos sugerem uma associação entre a exposição intrauterina a fármacos progestacionais durante o primeiro trimestre da gravidez e anormalidades genitais em fetos.

Crianças nascidas de mães com gravidez acidental que acontece de um a dois meses após a injeção de acetato de medroxiprogesterona suspensão injetável, podem estar sob risco aumentado de baixo peso ao nascer que, por sua vez, está associado ao risco aumentado de morte neonatal. O risco atribuível é baixo, uma vez que tais gestações durante a terapia com de acetato de medroxiprogesterona suspensão injetável são incomuns (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Distribuição). Se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando Sayana®, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Lactação

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao lactente (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Distribuição).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de Sayana® na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram sistematicamente avaliados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de aminoglutetimida concomitantemente com doses elevadas de acetato de medroxiprogesterona oral, pode diminuir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. As usuárias de acetato de medroxiprogesterona oral de alta-dose devem ser alertadas para a possibilidade de diminuição da eficácia com a utilização de aminoglutetimida.

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado *in vitro* primariamente por hidroxilação via CYP3A4. Estudos específicos de interação entre medicamentos avaliando os efeitos clínicos com indutores ou inibidores de CYP3A4 em acetato de medroxiprogesterona não foram conduzidos e, portanto, os efeitos clínicos dos inibidores ou indutores de CYP3A4 são desconhecidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sayana® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação. Não refrigerar. Não congelar.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: suspensão homogênea branca a esbranquiçada quando misturada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

CONTRACEPÇÃO

A seringa preenchida de Sayana® deve ser vigorosamente agitada por 30 segundos antes do uso, para garantir que a dose a ser administrada represente uma suspensão uniforme.

O tratamento com Sayana® deve ser iniciado por um médico ou profissional de saúde. O medicamento deve ser administrado por via subcutânea na parte anterior da coxa ou abdômen. **Vide Folheto de Instruções** que acompanha o produto.

A dose recomendada é de 104 mg. Sayana® deve ser administrado por injeção subcutânea na parte anterior da coxa ou no abdômen a cada 3 meses (12 - 14 semanas). A dose não deve ser ajustada por peso corpóreo (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Sayana® não foi formulado para administração intramuscular.

Autoadministração

Sayana® seringa preenchida de 104 mg/0,65 mL pode ser administrado por um profissional de saúde ou, quando considerado apropriado pelo profissional de saúde, autoadministrado pela paciente.

A administração de Sayana® seringa preenchida de 104 mg/0,65 mL deve ser iniciada sob a supervisão de um profissional de saúde. Após o treinamento adequado na técnica de injeção e no cronograma de administração, as pacientes podem autoadministrar Sayana® seringa preenchida de 104 mg/0,65 mL se seu profissional de saúde determinar que é apropriado e com acompanhamento médico, conforme necessário.

Primeira injeção

A primeira injeção de Sayana® deve ser aplicada durante os 5 primeiros dias após o início de um ciclo menstrual normal; ou nos 5 primeiros dias pós-parto se a paciente não estiver mantendo aleitamento materno. Caso a paciente esteja mantendo a criança em aleitamento materno exclusivo, a administração de Sayana® deve ser realizada somente a partir da 6ª semana pós-parto.

Segunda injeção e subsequentes

Se o período entre as injeções de Sayana® for maior do que 14 semanas, o médico deve certificar-se que a paciente não esteja grávida antes da próxima administração da medicação.

Trocando de outros anticoncepcionais para Sayana®

A troca de outro método anticoncepcional para Sayana® deve ser feita de forma que o efeito contraceptivo seja garantido com base no mecanismo de ação de ambos os métodos (por ex., uma paciente que esteja trocando um anticoncepcional oral por Sayana® deve tomar a primeira injeção de Sayana® no intervalo de 7 dias após o dia em que tomou a última pílula).

ENDOMETRIOSE

Sayana® deve ser administrado por via subcutânea, 104 mg, a cada 3 meses por pelo menos 6 meses. Exames periódicos são recomendados com uma frequência e natureza adaptadas a cada mulher. A menos que haja um diagnóstico prévio de endometriose, não é recomendado adicionar uma progestina em uma mulher sem um útero intacto preservado.

INCOMPATIBILIDADES

As formas injetáveis não devem ser misturadas com qualquer outro agente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Contraceção

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

A tabela abaixo fornece a lista de reações adversas com frequência baseada em dados de todas as casualidades de estudos clínicos que incluíram mais de 2.053 mulheres que receberam acetato de medroxiprogesterona por via subcutânea para contraceção. As reações adversas mais frequentemente reportadas (> 5%) foram dor de cabeça (8,9%), metrorragia (7,1%), aumento de peso (6,9%), amenorreia (6,3%) e reações no local da injeção (qualquer tipo, 6,1%).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito rara $\leq 1/10.000$	Não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade e ao medicamento*			Reação anafilática*, reação anafilactoide*, angioedema*
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Retenção de fluido, aumento de apetite, redução de apetite			
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, insônia, ansiedade, distúrbio afetivo, irritabilidade, redução da libido	Distúrbio emocional, anorgasmia			
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, dor de cabeça	Enxaqueca			
Distúrbios do ouvido e labirinto			Vertigem			
Distúrbios vasculares			Hipertensão, varizes, fogachos			
Distúrbios gastrintestinais		Dor abdominal, náusea	Distensão abdominal			
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Acne	Alopecia, hirsutismo, dermatite, equimose, cloasma, rash	Lipodistrofia adquirida		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Dor nas costas, dor nas extremidades	Espasmos musculares			
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama		Menometrorragia, metrorragia, menorragia, dismenorreia, amenorreia, vaginite, dor nas mamas	Cisto ovariano, corrimento vaginal, dispareunia, dor pélvica, secura vulvovaginal, síndrome pré-menstrual, sensibilidade das mamas, aumento das mamas			

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito rara $\leq 1/10.000$	Não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Fadiga, reação no local da injeção*, atrofia/recuo/indurações persistentes no local da injeção*, protuberância/nódulo no local da injeção*, dor/sensibilidade no local da injeção*				
Exames laboratoriais		Aumento de peso, borçã, colo uterino anormal	Enzima hepática anormal	Aumento de peso		

*reações adversas identificadas pós-comercialização.

Observe que pacientes recebendo acetato de medroxiprogesterona por via intramuscular apresentaram relatos de respostas anafiláticas, eventos tromboembólicos e raros casos de osteoporose incluindo fraturas osteoporóticas.

Ginecologia – Dor associada à endometriose

A tabela abaixo fornece a lista de reações adversas com frequência baseada em dados de todas as casualidades de estudos clínicos de Fase 3 que avaliaram a eficácia e segurança de acetato de medroxiprogesterona para endometriose. As reações adversas mais frequentemente reportadas ($> 5\%$) foram sangramento uterino disfuncional (19%), dor de cabeça (12%), metrorragia (10%), náusea (10%) e artralgia (6%).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade ao medicamento*		Reação anafilática*, reação anafilatoide*, angioedema*
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, insônia, ansiedade, distúrbio afetivo, irritabilidade, redução da libido		
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Enxaqueca, tontura, formigamento, hipersonia	Parestesia	
Distúrbios cardíacos			Palpitações	
Distúrbios vasculares		Fogachos		
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Distensão abdominal		
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Alopecia, acne, dermatite		Lipodistrofia adquirida*
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia, dor nas extremidades		

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama	Sangramento uterino disfuncional (irregular, aumento, diminuição, spotting), metrorragia	Menorragia, vaginite, dor pélvica, secura vulvovaginal, dor nas mamas, sensibilidade nas mamas	Cisto ovariano, galactorreia	
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Reação no local da injeção*, atrofia/recuo/ondulações persistentes no local da injeção*, fadiga	Dor/sensibilidade no local da injeção*, nódulos/protuberância no local da injeção*	
Exames laboratoriais		Aumento de peso		Redução de peso

*reações adversas identificadas pós-comercialização.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova via de administração e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O tratamento de superdose deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0439

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Embalado e Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAYSUI_07

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/11/2020		SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2020		SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	160 MG/ML SUS INJ CT ENVOL SER PREENC PLAS TRANS X 0,65 ML+ AGU
10/07/2020	2229137207	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2020	2229137207	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> RESULTADOS DE EFICÁCIA 	VPS	160 MG/ML SUS INJ CT ENVOL SER PREENC PLAS TRANS X 0,65 ML+ AGU
27/11/2019	3276724192	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2019	3276724192	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> COMPOSIÇÃO COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	160 MG/ML SUS INJ CT ENVOL SER PREENC PLAS TRANS X 0,65 ML+ AGU
04/10/2019	2335831199	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2019	2335831199	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VPS	160 MG/ML SUS INJ CT ENVOL SER PREENC PLAS TRANS X 0,65 ML+ AGU
03/10/2019	2326697190	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2019	2326697190	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	160 MG/ML SUS INJ CT ENVOL SER PREENC PLAS TRANS X 0,65 ML+ AGU
14/08/2018	0803435184	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2017	2237939/17-8	SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	26/02/2018	<ul style="list-style-type: none"> Versão Inicial 	VP/VPS	160 MG/ML SUS INJ CT X ENV SER PREENC PLAS TRANS X 0,65 ML+ AGU