



יולי 2019

פיזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, ישראל 46725
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,
ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של **Sayana** :

המרכיב הפעיל:

MEDROXYPROGESTERONE ACETATE 104 mg / 0.65 mL

Indicated for:

* SAYANA is indicated for long-term female contraception.

Each subcutaneous injection prevents ovulation and provides contraception for at least 13 weeks (+/- 1 week).

However, it should be taken into consideration that the return to fertility (ovulation) may be delayed for up to one year. Since loss of bone mineral density may occur in females of all ages who use SAYANA long-term, a risk/benefit assessment, which also takes into consideration the decrease in bone mineral density that occurs during pregnancy and/or lactation, should be considered.

* Use in Adolescents (12-18 years)

In adolescents, use of SAYANA is only indicated when other contraceptive methods are considered unsuitable or unacceptable, due to unknown long-term effects of bone loss associated with SAYANA during the critical period of bone accretion.

SAYANA has not been studied in women under the age of 18 years but data is available for intramuscular medroxyprogesterone acetate in this population.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Loss of Bone Mineral Density

...

A study to assess the BMD effects of DMPA- IM (Depo-Provera), in adolescent females showed that its use was associated with a statistically significant decline in BMD from baseline. After discontinuing DMPA-IM in adolescents, full return of mean BMD to baseline values required 1.2 years at the lumbar spine, 4.6 years at the total hip and at least 3.4 years at the femoral neck (see section 5.1). However, in some participants, BMD did not fully return to baseline in some participants during follow-up and the long-term outcome is not known in this group.

In adolescents, SAYANA may be used but only after other methods of contraception have been discussed with the patients and considered to be unsuitable or unacceptable.

A large observational study of predominantly adult female contraceptive users showed that use of DMPA-IM did not increase risk for bone fractures. Importantly, this study could not determine whether use of DMPA has an effect on fracture rate later in life (see section 5.1 – Relationship of fracture incidence to use of DMPA-IM by women of reproductive age).

...

Psychiatric Disorders

Depressed mood and depression are well-known undesirable effects of hormonal contraceptive use (see section 4.8). Depression can be serious and is a well-known risk factor for suicidal behaviour and suicide. Women should be advised to contact their physician in case of mood changes and depressive symptoms, including shortly after initiating the treatment.

...

4. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

BMD Changes in Adolescent Females (12-18 years)

Results from an open-label, non-randomised, clinical study of DMPA-IM (150 mg IM every 12 weeks for up to 240 weeks (4.6 years), followed by post-treatment measurements) in adolescent females (12-18 years) also showed that medroxyprogesterone acetate IM use was associated with a significant decline in BMD from baseline. Among subjects who received ≥ 4 injections/60-week period, the mean decrease in lumbar spine BMD was - 2.1 % after 240 weeks (4.6 years); mean decreases for the total hip and femoral neck were -6.4 % and -5.4 %, respectively. Please refer to Table 3. In contrast, a non-comparable cohort of unmatched, untreated subjects, with different baseline bone parameters from the DMPA users, showed mean BMD increases at 240 weeks of 6.4%, 1.7% and 1.9% for lumbar spine, total hip and femoral neck, respectively.

Table 3: Mean Percent Change from Baseline in BMD in Adolescents Receiving ≥ 4 Injections per 60-week Period, by Skeletal Site

Duration of Treatment	DMPA-IM	
	N	Mean % Change
Total Hip BMD		
Week 60 (1.2 years)	113	-2.8
Week 120 (2.3 years)	73	-5.4
Week 240 (4.6 years)	28	-6.4
Femoral Neck BMD		
Week 60	113	-3.0
Week 120	73	-5.3
Week 240	28	-5.4
Lumbar Spine BMD		
Week 60	114	-2.5
Week 120	73	-2.7
Week 240	27	-2.1

Post-treatment follow-up of adolescent participants from the same study, who received at least 1 DMPA injection and provided at least 1 follow-up BMD measurement after stopping DMPA-IM use is shown in Table 4. The median number of injections received in this cohort during the treatment phase was 9. At the time of the final DMPA injection, BMD % changes from baseline in this cohort were -2.7%, -4.1% and -3.9% at the spine, total hip and femoral neck, respectively. Over time, these mean BMD deficits recovered to baseline after DMPA-IM was discontinued. Recovery to baseline required 1 year at the lumbar spine, 4.6 years at the total hip and at least 3.4 years at the femoral neck. However, it is important to note that a large number of subjects discontinued from the study, therefore these results are based on a small number of subjects and some subjects still had deficit in total hip BMD after 240 weeks. Longer duration of treatment and smoking were associated with slower recovery. Please refer to Table 4 below.

Table 4: Percentage changes from baseline in BMD in adolescents after discontinuation of DMPA

Week after DMPA discontinuation	N	Mean % change from Study baseline to post-DMPA visit
--	----------	---

Total Hip BMD		
0	98	-4.1*
26	74	-3.7
60	71	-2.5
120	52	-1.6
180	39	-0.6
240	25	0.3
Femoral Neck BMD		
0	98	-3.9*
26	74	-3.8
60	71	-3.3
120	52	-1.7
180	39	-0.7
240	25	-0.8
Lumbar Spine BMD		
0	98	-2.7*
26	74	-2.0
60	70	0.5
120	52	2.4
180	39	3.5
240	25	4.7

*Mean % change (S.E.M.) from Study baseline to end of treatment

Relationship of Fracture Incidence to Use of DMPA-IM (150 mg) by Women of Reproductive Age

A large retrospective cohort study using data from the General Practice Research Database (GPRD) included N=41,876 women who used DMPA for contraception and had data available for 6-24 months before their first use of DMPA and for mean 5.5 years after their first DMPA injection. Fracture risk was observed to be higher overall in the DMPA cohort when compared to non users both 'before' and 'after' DMPA use. Fracture risk was compared between the period 'after' first DMPA injection vs. the period 'before' first injection: Incident Risk Ratio=1.01 (95% CI: 0.92, 1.11), suggesting that DMPA did not increase risk for bone fracture.

Maximum follow-up in this study was 15 years, therefore, possible effects of DMPA that might extend beyond 15 years of follow-up cannot be determined.

Importantly, this study could not determine whether use of DMPA has an effect on fracture rate later in life i.e. following the menopause.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

1. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

מחלות פסיכיאטריות

חלק מהנשים המשתמשות באמצעים הורמונאליים למניעת הריון כולל סיאנהTM דיווחו על דיכאון או מצב רוח דיכאוני. דיכאון יכול להיות רציני ועלול להוביל לעיתים למחשבות אויבדניות. במידה ואת חווה שינויים במצב הרוח ותסמינים דיכאוניים, צרי קשר עם הרופא שלך לקבלת ייעוץ רפואי נוסף בהקדם האפשרי.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בתרופה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשות. אל תיבהלי למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבלי מאף אחת מהן.

...

2. תופעות לוואי נוספות שאינן שכיחות (שכיחות של עד 1 מתוך 100 מטופלים):

רגישות לתרופות, שיעור יתר, הרגשת נפחיות, אצירת נוזלים, הפרשות מהנרתיק, יובש בנרתיק, כאב תוך כדי קיום יחסי מין, ציסטה בשחלות, יתר לחץ דם, כאב באגן הירכיים, תופעות קדם וסתיות, שינוי בגודל החזה, הפרשת חלב מהשדיים (כשאת לא מניקה), שינוי בתאבון, התכווצויות שרירים, כאב מפרקים, ישנוניות, מיגרנה, ורטיגו, גלי חום, **חום**, קצב לב מהיר, דליות בוורידים, פצעים/חבורות, שינוי צבע בעור הפנים, פריחה, גירוד, נשירת

שיער, גירוי בעור, חרלת, דלקת בוורידים (מורגש כרגישות או אודם באזור), עצבנות, ירידה בצפיפות העצם (קיימת בדיקה לאבחון אוסטאופורוזיס או חולשה בעצמות), ירידה בסבילות לסוכר (עליה ברמת הסוכר בדם), הפרעה רגשית, חוסר יכולת להגיע לאורגזמה מינית, **חריגות בבדיקות דם לתפקודי כבד.**

3. תופעות לוואי נדירות (שכיחות של עד 1 מתוך 1,000 מטופלים):
סרטן שד, חולשה, ירידה במשקל, שינוי בצורת העור במקום ההזרקה.

...

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלוני המעודכנים זמינים באתר משרד הבריאות.

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזור PFE פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
עידית שלם אבידר
רוקחת ממונה