

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synarela 200 mikrogram/dose nesespray, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nafarelin 200 mikrogram/dose som nafarelinacetat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,01 mg benzalkoniumklorid i hver spray (0,1 ml per spray), noe som tilsvarer 0,1 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Nesespray, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Endometriose. *In vitro*-fertilisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Endometriose

400 mikrogram daglig fordelt på en spray (200 mikrogram) i det ene neseboret om morgenen og en spray (200 mikrogram) i det andre neseboret om kvelden i 6 måneder. Behandlingstid utover 6 måneder anbefales ikke. Behandlingen skal påbegynnes på menstruasjonens 2.-4. dag.

In vitro-fertilisering

200-400 mikrogram 2 ganger i døgnet. Behandlingstiden vil vanligvis være ca. 4 uker dersom det benyttes nedregulering (2 uker for nedregulering og 2 uker i forbindelse med hMG- eller FSH-stimulering). Dersom det benyttes «flare up»-regime vil behandlingstiden være 10-14 dager.

Samtidig bruk av slimhinneavsvellende nesedråper/spray hemmer absorpsjonen av nafarelin, og bør administreres minst 30 minutter etter Synarela (se pkt 4.5).

Nysing under eller umiddelbart etter dosering kan påvirke absorpsjonen. Om nysing oppstår under administreringen bør dosen gjentas.

Viktige tips om bruk av Synarela

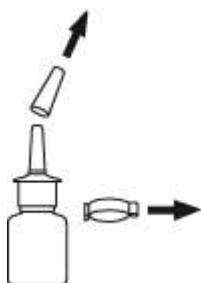
- Pumpen skal gi en fin spraytåke, noe som kun skjer hvis det pumpes raskt og bestemt. Det er vanlig at det kommer noen større væskedråper i den fine spraytåken. Hvis Synarela imidlertid kommer ut av pumpen som en tynn væskestrøm i stedet for en fin spraytåke, er det ikke sikkert at Synarela fungerer så godt, og pasienten bør rådføre seg med apoteket.

- Pass på å rengjøre pumpespissen etter lading (ved første gangs bruk). Pumpespissen skal også rengjøres før og etter bruk. Hvis ikke dette blir gjort, kan pumpen bli tilstoppet, slik at pasienten ikke får den riktige mengden legemiddel som er foreskrevet. Sett alltid på plass plastringen og plashetten etter bruk for å forhindre at pumpen blir tilstoppet.
- Pumpen er konstruert slik at den kun gir en bestemt mengde legemiddel, uansett hvor hardt man pumper.
- Ikke prøv å lage det lille hullet på pumpespissen større. Hvis hullet utvides, vil pumpen gi feil dose med Synarela.

Klargjøring av sprayflasken:

Før pasienten tar i bruk en Synarela-flaske for første gang, må spraypumpen lades. Dette er bare nødvendig å gjøre én gang, før pasienten tar sin første dose.

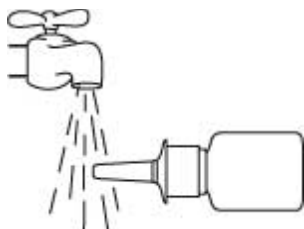
1. Fjern, og ta vare på beskyttelseshetten og sikkerhetsringen for å avdekke pumpespissen. Hold flasken loddrett og rettet bort fra deg med to fingre på "vingene" og med tommelen under flasken.



2. Lad pumpen ved å trykke flasken opp, bestemt og raskt, flere ganger, til en fin spray kommer til syne. Dette krever som regel ca. 5 til 7 trykk. Det er ikke nødvendig å lade pumpen igjen ved senere bruk. Du bruker opp innholdet i Synarela raskere hvis du lader pumpen hver gang du bruker den.



3. Rengjør pumpespissen etter lading av pumpen:
Hold flasken vannrett, og skyll pumpespissen med varmt vann, mens du gnir forsiktig på spissen med fingeren eller en ren, myk klut i 15 sekunder.



Pumpespissen skal ikke rengjøres med en spiss gjenstand. Dette kan føre til at feil spraydose kommer ut. Pumpen skal ikke fjernes fra flasken, da dette vil ødelegge trykket i flasken.

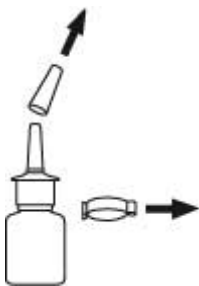
Tørk spissen godt med en ren, myk klut eller et papirhåndkle.

Bruk av sprayflasken

1. Puss nesen forsiktig for å rense neseborene.

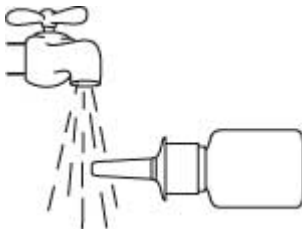


2. Fjern, og ta vare på sikkerhetsringen og beskyttelseshetten for å avdekke pumpespissen. Hold flasken som vist tidligere.



3. Rengjør pumpespissen.

Hold flasken vannrett og skyll pumpespissen med varmt vann mens du gnir forsiktig på spissen med fingeren eller en ren, myk klut i 15 sekunder.



Pumpespissen skal ikke rengjøres med en spiss gjenstand. Dette kan føre til at feil spraydose kommer ut. Pumpen skal ikke fjernes fra flasken, da dette vil ødelegge trykket i flasken.

Tørk spissen godt med en ren, myk klut eller et papirhåndkle.

4. Bøy hodet litt framover. Hold for det ene neseboret og før pumpespissen inn i det andre. Pumpespissen skal peke **bakover** og mot **yttersiden** av nesen.



5. Trykk flasken bestemt opp mellom tommelen og fingrene **kun én gang** mens det pustes lett inn gjennom nesen. For pasienter som skal ta 4 spraydoser daglig skal Synarela nå sprayeres i det andre neseboret.



6. Fjern pumpespissen fra neseboret. Bøy hodet bakover noen få sekunder slik at væsken sprer seg bakover i nesen.



7. Rengjør pumpespissen. Hold flasken vannrett og skyll pumpespissen med varmt vann mens du gnir forsiktig på spissen med fingeren eller en ren, myk klut i 15 sekunder.

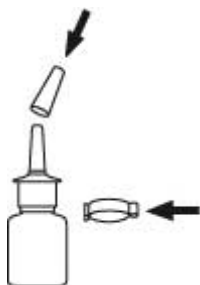


Pumpespissen skal ikke rengjøres med en spiss gjenstand. Dette kan føre til at feil spraydose kommer ut. Pumpen skal ikke fjernes fra flasken, da dette vil ødelegge trykket i flasken

Tørk spissen godt med en ren, myk klut eller et papirhåndkle.

Det er viktig å rengjøre pumpespissen før og etter bruk for å hindre tilstopping, noe som kan føre til at du får feil dose med legemiddel.

8. Sett tilbake sikkerhetsringen og beskyttelseshetten på flasken. Dette er viktig, fordi det forhindrer at pumpespissen blir tilstoppet.



4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, GnRH, GnRH-analoger eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Udiagnostisert unormal vaginal blødning.

Preparatet må ikke brukes under graviditet eller amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nafarelin hemmer eggøsningen. Hvis en glemmer å ta enkelte doser, kan eggøsning forekomme. Ikke-hormonelle antikonsepsjonsmidler anbefales derfor under behandlingen. Hvis pasienten blir gravid under behandling skal preparatet seponeres og pasienten skal informeres om den potensielle risikoen for fosterskade og/eller spontanabort. Siden det er en kjent risiko for abort i denne pasientgruppen, er årsakssammenheng med nafarelinacetat usikker.

Under behandling sees en reduksjon av bentettheten, hovedsakelig i trabekulær bensubstans med gjennomsnittlig 1 % pr. måned. Etter 6 måneders behandling med nafarelinacetat hos voksne, var den gjennomsnittlige reduksjon i vertebral trabekulær bentetthet og total vertebral benmasse henholdsvis 8,7 % og 4,3 %. I distale radius og andre mellomhåndsbene var reduksjon i mineralinnholdet minimal. Betydelig remineralisering ble sett etter avsluttet behandling. Total vertebral benmasse målt med hjelp av DPA (dual photon absorptiometry) var redusert med gjennomsnittlig 5,9 % ved behandlingsslutt. Gjennomsnittlig total vertebral benmasse, målt på nytt med DPA seks måneder etter behandlingsslutt, var 1,4 % lavere enn før behandlingsstart.

Hvis ytterligere behandling av endometriose med nafarelinacetat overveies etter én behandlingssyklus, anbefales det å måle bentettheten før ny behandling for å sikre at verdiene er innenfor normalområdet.

I likhet med andre legemidler i denne gruppen har det ved behandling med nafarelinacetat vært rapportert forekomst av ovariecyster i løpet av de første to månedene. Mange, men ikke alle, av disse tilfellene inntraff hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom. Slike cyster kan forsvinne spontant, vanligvis etter 4 til 6 ukers behandling, men i noen tilfeller kan det være nødvendig å avbryte behandlingen og/eller foreta et kirurgisk inngrep.

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av nafarelinacetat ved kontrollert ovarial stimulering hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom. Det kan imidlertid være en risiko for uttalt follikelstimulering.

Som med andre GnRH-agonister har det blitt rapportert om tilfeller av ovarielt overstimuleringssyndrom (OHSS) i forbindelse med bruk av nafarelin i kombinasjon med gonadotropin. Pasienter som gjennomgår kontrollert ovarial stimulering før in vitro-fertilisering, skal overvåkes nøye. Hvis det oppstår tegn på OHSS, skal behandlingen avsluttes umiddelbart (se pkt. 4.8). Nafarelin-tilførsel resulterer i hemming av hypofysegonadesystemet. Normal funksjon vil komme tilbake i løpet av 4 til 8 uker etter avsluttet behandling. Diagnostisk test av hypofysegonadefunksjonen under behandling og 4 til 8 uker etter at behandlingen er avsluttet, kan derfor gi feilaktige resultater.

Det er økt risiko for depressive episoder (som kan være alvorlig) hos pasienter som får behandling med GnRH-agonister, som for eksempel Synarela. Pasientene bør informeres om dette og få egnet behandling dersom symptomer oppstår.

Klinisk erfaring foreligger kun for kvinner over 18 år.

Synarela inneholder konserveringsmiddelet benzalkoniumklorid. Langtidsbruk kan føre til ødem i neseslimhinnen. Ved mistenkt, vedvarende slimhinneødem i nesen, bør et legemiddel uten konserveringsmiddel til bruk i nesen velges om mulig. Dersom slike legemidler til bruk i nesen ikke er tilgjengelige, bør man vurdere andre formuleringer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nafarelinacetat er et peptid som primært brytes ned via peptidaser og ikke via cytokrom P450-enzymmer.

Rhinitt hemmer ikke nasal absorpsjon av nafarelinacetat.

Samtidig bruk av slimhinneavsvellende midler bør frarådes hos pasienter som får nafarelinacetat (se pkt. 4.2). Hos pasienter med helårshinitt som brukte slimhinneavsvellende oxymetazolinhydroklorid 30 minutter før administrering av nafarelinacetat, ble nasal absorpsjon av nafarelinacetat signifikant redusert (39 % reduksjon i AUC_{0-8t}, 49 % reduksjon av C_{max}) sammenlignet med absorpsjonen som ble oppnådd hos pasienter med normal neseslimhinne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Klinisk erfaring hos gravide kvinner er begrenset.

I reproduksjonsstudier med nafarelinacetat hos rotter er det påvist føtal toksisitet ved doser 10 ganger den nasale dosen som gis til mennesker. Det ble ikke sett lignende toksisitet hos mus eller kaniner (se pkt. 5.3). Det er mulig at nafarelinacetat kan medføre fosterskader ved bruk under graviditet, og nafarelinacetat er derfor kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent hvor mye av nafarelin som går over i morsmelk hos mennesker. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan skades. Preparatet er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Legemidlet har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Innledende behandling kan medføre forbigående forverring av endometriose, og langtidsbehandling kan føre til menopausal tilstand.

Bivirkninger forekommer hos ca. 70-80 % av pasientene, og vanligst er hetetokter som forekommer hos ca. 90 % av disse pasientene. En annen følge av den nedsatte østrogenproduksjonen er en reversibel reduksjon av bentettheten.

Følgende bivirkninger er observert og rapportert hos 282 voksne pasienter under behandling med nafarelinacetat, og med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA-database for organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhetsreaksjon mot legemidlet (brystsmerter, dyspné, kløe, utslett og urtikaria)
Endokrine sykdommer	Vanlige	Nedsatt østrogenproduksjon
Stoffskifte- og	Svært vanlige	Vektøkning

ernæringsbetingede sykdommer	<i>Vanlige</i>	Vektreduksjon
Psykiatriske lidelser	<i>Svært vanlige</i>	Emosjonell instabilitet, redusert libido
	<i>Vanlige</i>	Depresjon og humørforandringer (ved langtidsbruk), Insomnia, økt libido
	<i>Mindre vanlige</i>	Depresjon og humørforandringer (ved kortidsbruk)
Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige</i>	Hodepine
	<i>Vanlige</i>	Parestesi
Karsykdommer	<i>Svært vanlige</i>	Hetetokter
	<i>Vanlige</i>	Hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Svært vanlige</i>	Rhinit
Hud- og underhudssykdommer	<i>Svært vanlige</i>	Akne, seborré
	<i>Vanlige</i>	Hirsutisme
	<i>Mindre vanlige</i>	Alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Svært vanlige</i>	Myalgi
	<i>Mindre vanlige</i>	Artralgi
Lidelser i kjønnsorgan og brystsykdommer	<i>Svært vanlige</i>	Brystatrofi, vulvovaginal tørrhet
	<i>Vanlige</i>	Indusert menopause, blødninger fra uterus
	<i>Mindre vanlige</i>	Forstørrede bryster, ovariecyster
	<i>Ikke kjent</i>	Ovarialt hyperstimuleringssyndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i>	Ødem
Undersøkelser	<i>Vanlige</i>	Reduksjon av bentetthet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldeskjemaet som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke sett bivirkninger hos dyr etter subkutan administrering av opptil 60 ganger den anbefalte dosen til mennesker (beregnet som mcg/kg). Oralt administrert nafarelinacetat gjennomgår enzymatisk nedbrytning i mave-tarmkanalen, og er derfor inaktiv.

Det bør gis symptomatisk og støttende behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypothalamushormoner. Gonadotropinfrisettende hormoner.
ATC-kode: H01CA02.

Inneholder nafarelinacetat, en syntetisk decapeptidanalogue agonist til det naturlige gonadotropinfrigjørende hormonet GnRH.

Virkningsmekanisme

Engangsdose av nafarelin stimulerer frigjøring av gonadotropinene LH og FSH, som igjen gir en økning av østrogen- og testosteronproduksjonen. Ved fortsatt administrering hemmes denne stimulering, og i løpet av 3-4 uker får en i stedet en minsket gonadotropinsekresjon og/eller gonadotropiner med lavere biologisk aktivitet. Hos kvinner resulterer dette i en reversibel menopausal tilstand med lave østradiolnivåer. Ved *in vitro*-fertilisering utnyttes effekten for å unngå prematur luteinisering og spontan ovulasjon.

Prekliniske data viser at benzalkoniumklorid har en konsentrasjons- og tidsavhengig toksisk effekt (inkludert irreversibel hemming av mobilitet) på cilia. Dette er vist både *in vitro* og *in vivo* i rotter.

Benzalkoniumklorid induserer også histopatologiske forandringer i neseslimhinnen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Raskt etter nasal administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 20 minutter. Eventuell rhinitt hemmer ikke absorpsjonen. Biotilgjengeligheten varierer mellom 1,2-5,6 %.
Proteinbinding: Ca. 80 %.

Distribusjon

Distribusjonsvolum fra 0,2-0,5 liter/kg.
Halveringstid: Ca. 4 timer i plasma.

Biotransformasjon/eliminering

Total clearance fra 0,7-1,4 ml/minutt/kg. Seks metabolitter er påvist i større mengder i urin, men disse er trolig inaktive. Omtrent 50 % av nafarelin utskilles i urinen og 20-45 % i feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men i karsinogenitetsstudier på mus og rotter ble det observert tumorer i forskjellige endokrine organer.

Studier utført i bakterielle og mammalske systemer indikerte ingen mutagene effekter av nafarelin.

Reproduksjonsstudier på hann- og hunnrotter har vist at hemming av fertilitet er fullstendig reversibel ved seponering av behandlingen, etter inntil seks måneders kontinuerlig administrering.

Etter daglig intramuskulær administrasjon av nafarelin i doser på 0,4, 1,6, eller 6,4 mikrogram/kg/dag til rotter under organogenesen, ble det sett større føtale misdannelser hos 4 av 80 fostre i den høyeste dosegruppen. Dette ble ikke sett i en annen tilsvarende studie på rotter. Studier på mus og kaniner viste ingen økning i føtale misdannelser. Hos rotter var det dessuten en doserelatert økning i føtal

mortalitet og reduksjon i fostervekt ved den høyeste dosen. Disse effektene på føtal mortalitet hos rotte er forventede konsekvenser av endringene i hormonnivåer som legemidlet medfører i denne arten. Den kliniske relevansen er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sorbitol
Benzalkoniumklorid
Eddiksyre, konsentrert
Vann
Natriumhydroksid eller saltsyre (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Oppbevar flasken stående i ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sprayflaske: 8 ml (60 doser).

Flaskens materiale: Type I glass + PVC.
Pumpe: Valois S VP7.
Forsegling: LDPE snap-on cap.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å sikre at riktig dose av legemidlet blir gitt, er det viktig å rengjøre pumpespissen etter lading av pumpen (ved første gangs bruk). Pumpespissen skal også rengjøres før og etter bruk for å hindre tilstopping (se pkt. 4.2).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7669

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.08.1991

Dato for siste fornyelse: 05.10.2010

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2022