

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synarela 200 mikrog/annos nenäsumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sumuteliuosta sisältää 2 mg nafareliinia (nafareliiniasetaattina).
Yksi annos sisältää 200 mikrogrammaa nafareliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,01 mg bentsalkoniumkloridia per annos (= per yksi 0,1 ml:n suihke), mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos

Valmisteen kuvaus. Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean endometrioosin hoito korkeintaan kuuden kuukauden ajan.
Koeputkiredelmöityksen esihoito (aivolisäkkeen desensitisaatio ovulaatiota indusoitaessa).
Myoomien hoito ennen leikkausta.

Suositus: *Suositteltaan käytettäväksi vain naistentautien ja synnytysopin erikoislääkärien valvomassa hoidossa.*

4.2 Annostus ja antotapa

Suihketta annosteltaessa päätä taivutetaan hieman alaspäin ja suihkauksen jälkeen lievästi taaksepäin. Suihkeiden annon välillä tulee pitää 30 sekunnin tauko.

Endometrioosi

Suosittelu vuorokausiannos on yksi 200 mikrogramman Synarela-suihke toiseen sieraimen aamulla ja toinen suihke toiseen sieraimen illalla (kokonaisvuorokausiannos 400 mikrog) kuuden kuukauden ajan.

400 mikrogramman annos ei välttämättä tuota amenorreaa kaikille potilaille. Näillä potilailla vuorokausiannos voidaan suurentaa 800 mikrogrammaan, jos endometrioosioireet jatkuvat.

Hoito aloitetaan kuukautiskierron 2.–4. päivänä.

Säännöllisesti annossuosituksen mukaan käytettynä nafareliini estää ovulaation. Potilaita olisi neuvottava käyttämään ei-hormonaalista ehkäisyä. Jos annoksia jää väliin, ovulaatio ja raskaus ovat mahdollisia.

Koeputkihedelmöityksen esihoido

Hoito voidaan aloittaa joko follikulaarivaiheen 1. tai 2. päivänä tai luteaalivaiheen puolivälissä (kuukautiskierron 21. päivä). Annostus on 400–800 mikrog/24 h. Yksi suihke toiseen sieraimen tai molempiin sieraimiin sekä aamulla että illalla.

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että annostuksella 800 mikrog/24 h hoitovaste on luotettavampi. Kun steroidituotanto on loppunut 3–4 viikon kuluttua, hoitoon pitäisi liittää gonadotropiini, kunnes saavutetaan riittävä follikkelien kypsyamisaste. Tämän jälkeen ovulaatio indusoidaan.

Myoomien hoito ennen leikkausta

Yksi nafareliinisuihke (200 mikrog) toiseen sieraimen aamulla ja yksi suihke toiseen sieraimen illalla (kokonaisvuorokausiannos 400 mikrog) 3 kuukauden ajan.

Nenän tukkoisuutta lieventäviä valmisteita ei saa käyttää 30 minuutin sisällä Synarelan annostelusta (ei sitä ennen eikä sen jälkeen).

Aivastelu annostelun aikana voi heikentää lääkkeen imeytymistä. Jos lääkettä otettaessa tulee aivastus, suositellaan annostuksen uusimista.

Pediatriset potilaat

Säännöllinen seuranta erityisesti hoidon ensimmäisten 3–6 kuukauden aikana on tarpeen, jos potilaalla on aivoperäinen varhaiskypsyys, jotta aivolisäke-sukupuolirauhastoiminnan nopea estyminen voidaan varmistaa.

Kun nafareliiniasetaattia annetaan suositusannoksina tytöille, joilla on aivoperäinen varhaiskypsyys, voi joillakin potilailla esiintyä aluksi tyhjennysvuotoa yleensä 6 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen kuukautisten pitäisi loppua.

Tärkeitä ohjeita Synarela-sumutinpullon käyttöön liittyen

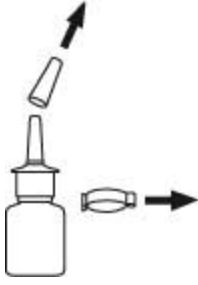
- Pumpusta pitäisi tulla hienojakoista sumua; mikä aikaansaadaan vain nopealla ja napakalla painalluksella. Hienojakoisessa sumussa voi näkyä myös suurempia nestetippoja. Se on ihan normaalia. Jos Synarela-liuos kuitenkin virtaa sumutinpullosta ulos ohuena nestevanana eikä hienojakoisena sumuna, niin silloin Synarela ei ehkä tehoa kunnolla ja potilaan on keskusteltava apteekkihenkilökunnan kanssa.
- Annostelukärki on puhdistettava pullon aktiivoinnin jälkeen (ensimmäisen käyttökerran yhteydessä). Sen jälkeen annostelukärki on puhdistettava aina ennen käyttöä ja käytön jälkeen. Jos se jää tekemättä, annostelukärki voi tukkeutua eikä potilas ehkä saa oikeaa, hänelle määrättyä lääkeannosta. Varmistinrenas ja suojatulppa on laitettava takaisin paikoilleen annostelukärkeen jokaisen käyttökerran jälkeen, jotta annostelukärki ei tukkeudu.
- Pumppu annostelee aina vain tietyn määrän lääkettä riippumatta siitä, kuinka kovaa pumppua painetaan.
- Älä yritä suurentaa annostelukärjen pientä aukkoa. Jos aukkoa suurennetaan, pumppu annostelee vääränsuuruisen Synarela-annoksen.

Pumpun aktivointi

Potilaan tulee aktivoida Synarela-pullon pumppu ennen ensimmäistä käyttökertaa. Aktivointi tehdään vain kerran, ennen ensimmäisen annoksen ottamista.

1. Poista suojatulppa ja varmistinrenas ja laita ne talteen.

Tartu annostelukärjen hartiaosaan sen molemmilta puolilta etu- ja keskisormella, samalla kun tuet pulloa sen alta peukalolla. Pidä pullo pystyasennossa siten, että annostelukärki osoittaa sinusta pois päin.



2. Aktivoi pumppu painamalla sitä useita kertoja (tavallisesti noin 5–7 kertaa) voimakkaasti, tasaisesti ja nopeasti, kunnes ilma on poistunut ja liuos purkautuu annostelukärjestä hienojakoisena, tasaisena suihkeena. Kun sumutinpullo on kerran aktivoitu, sitä ei enää tarvitse aktivoida uudelleen päivittäisessä käytössä. Lääkettä menee hukkaan, jos pumppu aktivoidaan jokaisen käyttökerran yhteydessä.



3. Puhdista annostelukärki pumpun aktivoinnin jälkeen:

Pidä pullo vaakasuorassa asennossa ja huuhtelee kärkeä 15 sekunnin ajan lämpimällä vedellä, samalla kun puhdistat sitä sormella tai puhtaalla pehmeällä kankaalla.



Älä puhdista annostelukärkeä terävällä esineellä, koska tällöin pullosta tuleva annos voi muuttua. Älä irrota pumppuosaa pullosta, sillä silloin pumpun aktivointipaine purkaantuu.

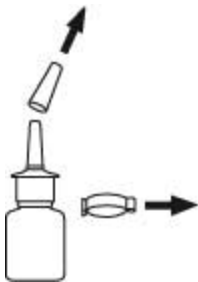
Kuivaa annostelukärki puhtaalla pehmeällä kankaalla tai nenäliinalla.

Käyttö

1. Niistä nenä tyhjäksi.



2. Poista suojatulppa ja varmistinrenkas ja laita ne talteen. Pitele pulloa kuten aiemmin on kuvattu.



3. Puhdista pumpun kärki.

Pidä pullo vaakasuorassa asennossa ja huuhtele kärkeä 15 sekunnin ajan lämpimällä vedellä, samalla kun puhdistat sitä sormella tai pehmeällä kankaalla.



Älä puhdista annoste lukärkeä terävällä esineellä, koska tällöin pullosta tuleva annos voi muuttua. Älä irrota pumppuosaa pullosta, sillä silloin pumpun aktivointipaine purkaantuu.

Kuivaa kärki puhtaalla pehmeällä kankaalla tai nenäliinalla.

4. Taivuta päätä hieman alaspäin. Paina sormella toinen sierain kiinni ja vie pullon annostelukärki toiseen sieraimen, niin että se osoittaa kohti nenän **takaosaa** ja **ulkoseinämää**.



5. Paina pullon pumppua nopeasti ja voimakkaasti **yhden kerran**, samalla kun hengität rauhallisesti sisään sieraimen kautta.

Jos lääkäri on määrännyt sinulle 4 suihketta päivässä, annostele nyt yksi suihke myös toiseen sieraimen.



6. Poista annostelukärki sieraimesta ja taivuta pää taaksepäin muutamaksi sekunniksi niin, että liuos levittyy nenän limakalvolle.



7. Puhdista pumpun kärki.

Pidä pullo vaakasuorassa asennossa ja huuhtele kärkeä noin 15 sekunnin ajan lämpimällä vedellä, samalla kun puhdistat sitä sormella tai pehmeällä kankaalla.

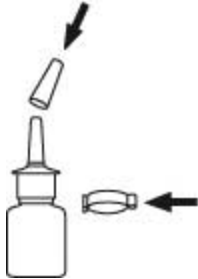


Älä puhdista annostelukärkeä terävällä esineellä, koska tällöin pullosta tuleva annos voi muuttua. Älä irrota pumppuosaa pullosta, sillä silloin pumpun aktivointipaine purkaantuu.

Kuivaa kärki puhtaalla pehmeällä kankaalla tai nenäliinalla.

Annostelukärjen puhdistaminen ennen käyttöä ja sen jälkeen on tärkeää, jotta annostelukärki ei tukkeutuisi, koska tällöin saatat saada vääränsuuruisen lääkeannoksen.

8. Aseta varmistinrenkas ja suojatulppa paikoilleen. Tämä on tärkeää, koska se auttaa estämään annostelukärjen tukkeutumista.



4.3 Vasta-aiheet

Nafareliiniasetaattia ei saa antaa potilaille

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle, GnRH-agonistien analogeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on diagnosoimatonta epänormaalia emätinverenvuotoa
- jotka ovat raskaana
- jotka imettävät.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Säännöllisesti annossuosituksen mukaan käytettynä nafareliini estää aivolisäkkeen ja sukupuolirauhasten (munasarjojen ja kivesten) hormonituotantoa. Aivolisäke-sukupuolirauhastoiminta (endogeeninen hormonitoiminta) palautuu normaaliksi yleensä 4–8 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon aikana ja 4–8 viikon ajan hoidon päättymisestä aivolisäkkeen ja sukupuolirauhasten diagnostisten toimintakokeiden tulokset voivat olla harhaanjohtavia.

Raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista. Jos potilas unohtaa ottaa lääkettä, seurauksena voi olla läpilyöntiovulaatio ja hedelmöitymisen mahdollisuus. Tämän vuoksi potilaita on neuvottava käyttämään ei-hormonaalista ehkäisyä.

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja potilaalle on kerrottava sikiön kehitykselle mahdollisesti koituneista riskeistä ja/tai keskenmenon mahdollisuudesta. Koska tällä potilasryhmällä on keskenmenon riski, syy-yhteys nafareliiniasetaattiin on epävarma.

Kuten muidenkin tähän lääkeaineryhmään kuuluvien lääkkeiden käytön yhteydessä, munasarjakystia on ilmoitettu esiintyneen kahden ensimmäisen nafareliiniasetaattihoitokuukauden aikana. Monet näistä tapahtumista, mutta eivät kaikki, ilmenivät potilailla, joilla oli munasarjojen monirakkulatauti. Suurentuneet kystat voivat hävitä itsestään noin 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta, mutta joissakin tapauksissa ne voivat vaatia lääkehoidon keskeyttämistä ja/tai kirurgista toimenpidettä.

Jos endometrioosin ja fibroomien jatkohoitoa nafareliiniasetaatilla harkitaan hoitajakson jälkeen, tulisi luuntiheys mitata ennen uusintahoidon aloittamista ja varmistaa, että arvot ovat normaalit.

Tietoja luuntiheyden muutoksista lapsilla ei ole saatavilla. Aikuisilla 6 kuukauden nafareliiniasetaattihoito ei juurikaan vähentänyt varttinäluun distaalipään ja toisen kämmenluun

mineraalipitoisuutta. Selkänikamien trabekulaarisen luun tiheys pieneni keskimäärin 8,7 % ja selkänikamien kokonaismassa 4,3 %. Luukudos palautui huomattavassa määrin hoidon päätyttyä. Hoidon päätyttyä tehdyn kaksoisfotoniabsorptiomittauksen mukaan selkänikamien kokonaismassa pieneni keskimäärin 5,9 %. Kun mittaus toistettiin 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, selkänikamien keskimääräinen kokonaismassa oli enää 1,4 % pienempi kuin ennen hoitoa.

Nafareliinasetaatin käytöstä kontrolloituun munasarjojen stimulaatiohoitoon naisille, joilla on munasarjojen monirakkulatauti, ei ole kliinisiä tietoja, mutta hoito saattaa johtaa liialliseen follikkelien stimulaatioon.

Kliinisissä tutkimuksissa Synarela-valmisteen on todettu vain harvoin suurentavan maksan toimintakokeiden arvoja. S-ASAT- ja S-ALAT-arvojen seuraamista kuitenkin suositellaan.

Nafareliinin ja gonadotropiinin samanaikaiseen käyttöön on muiden GnRH-agonistien tavoin raportoitu liittyneen munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää. Potilaita, joiden munasarjoja stimuloidaan kontrolloidusti ennen koeputkihedelmoitystä, tulee seurata tarkoin. Jos munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän oireita ilmaantuu, hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten nafareliinasetaatilla, on olemassa suurentunut riski sairastua masennukseen (joka voi olla vakava). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee.

Synarela-valmisteen tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Hoitojakson uusimista ei toistaiseksi suositella.

Aivastelu annostelun aikana tai heti sen jälkeen voi heikentää lääkkeen imeytymistä. Jos lääkettä otettaessa tulee aivastus, annoksen uusiminen voi olla suositeltavaa.

Jos nenän tukkoisuutta vähentävän valmisteen käyttö on tarpeen, se tulee annostella vasta 30 minuuttia nafareliinasetaatin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Tietoa apuaineesta

Synarela sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia. Pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa nenän limakalvojen turvotusta. Jos epäillään nenän limakalvojen pitkittynyttä turvotusta, on valittava bentsalkoniumkloridia sisältämätön nenään annettava lääkevalmiste, jos mahdollista. Jos tällaista nenään annettavaa valmistetta ei ole saatavilla, on harkittava lääkevalmisteen muiden lääkemuotojen käyttöä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nafareliinasetaatilla ei ole tehty farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia. Yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän, koska nafareliinasetaatti on peptidi, joka hajoaa pääasiassa peptidaasin ei sytokromi P450-entsyymien vaikutuksesta ja koska noin 80 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin 4 °C:n lämpötilassa.

Nuha ei heikennä nafareliinin imeytymistä nenästä. Nenän tukkoisuutta vähentävän oksimetatsoliinihydrokloridin käyttö 30 minuuttia ennen nafareliinin antoa jatkuvasta nuhasta kärsiville tutkittaville vähensi nafareliinin imeytymistä merkittävästi (AUC_{0-8h} pieneni 39 % ja C_{max} 49 %) verrattuna tutkittaviin, joiden nenän limakalvot olivat terveet. Nenän tukkoisuutta vähentävien valmisteiden samanaikaista käyttöä pitäisi pyrkiä rajoittamaan nafareliinin käytön aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.6 Hedeelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nafareliiniasetaatin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu kliinisesti.

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin sikiötoksisuutta, kun annokset olivat 10-kertaiset ihmiselle käytettyyn, nenään annosteltuun annokseen nähden. Vastaavaa toksisuutta ei todettu hiirillä tai kaneilla (ks. kohta 5.3).

Nafareliiniasetaatti voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3). Siksi nafareliiniasetaatin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen Synarela-hoidon aloittamista.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö nafareliiniasetaatti äidinmaitoon. Koska nafareliiniasetaatin vaikutuksia rintaruokittuun lapseen ei ole selvitetty, imetys on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Nafareliinihoito voi aluksi ohimenevästi pahentaa endometriooisia ja pitkäaikaishoito voi aiheuttaa menopausaalisen tilan.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu nafareliiniasetaatin käytön yhteydessä 282 aikuisella:

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	<i>Yleinen</i>	lääkeyliherkkyys (rintakipu, hengenahdistus, kutina, ihottuma, nokkosihottuma)
Umpieritys	<i>Yleinen</i>	estrogeenivajaus
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	<i>Hyvin yleinen</i>	painon nousu
	<i>Yleinen</i>	painon lasku
Psyykkiset häiriöt	<i>Hyvin yleinen</i>	mielialan ailahtelu, libidon heikkeneminen
	<i>Yleinen</i>	masennus, unettomuus, libidon voimistuminen
Hermosto	<i>Hyvin yleinen</i>	päänsärky
	<i>Yleinen</i>	tuntoharhat
Verisuonisto	<i>Hyvin yleinen</i>	kuumat aallot
	<i>Yleinen</i>	verenpaineen kohoaminen, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen</i>	nuha
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Hyvin yleinen</i>	akne, seborrea
	<i>Yleinen</i>	hirsutismi
	<i>Melko harvinainen</i>	hiusten lähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Hyvin yleinen</i>	lihaskipu
	<i>Melko harvinainen</i>	nivelkipu

Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Hyvin yleinen</i>	rintojen koon pieneneminen, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus
	<i>Yleinen</i>	keinotekoinen menopaussi, kohtuverenvuoto
	<i>Melko harvinainen</i>	rintojen koon suurentuminen, munasarjakysta
	<i>Tunteeton</i>	munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen</i>	turvotus
Tutkimukset	<i>Yleinen</i>	luuntiheyden pieneneminen

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu nafareliiniasetaatin käytön yhteydessä 155 lapsipotilaalla:

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	<i>Yleinen</i>	lääkeyliherkkyys (rintakipu, hengenahdistus, kutina, ihottuma, nokkosihottuma)
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen</i>	mielialan ailahtelu
Verisuonisto	<i>Yleinen</i>	kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen</i>	nuha
Iho ja ihonalainen kudokset	<i>Yleinen</i>	akne, hirsutismi, seborrea, ihon poikkeava haju
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Yleinen</i>	rintojen koon suurentuminen, emätinverenvuoto

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu GnRH-agonistien (esim. busereliini, gosereliini, histereliini, leuproreliini, nafareliini, triptoreliini) käytön yhteydessä:

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Hermostolliset/psyykkiset	Pitkäaikainen käyttö: <i>Yleinen</i>	mielialan vaihtelut, masennus
	Lyhytaikainen käyttö: <i>Melko harvinainen*</i>	mielialan vaihtelut, masennus

* Esiintymistäajuus voi olla suurempi tietyillä valmisteilla perustuen valmiste- ja indikaatiokohtaisiin kliinisiin tutkimuksiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eläimillä ihmisen suositusannoksiin nähden jopa 60-kertaiset ihon alle annetut annokset (mikrog/kg nafareliinia) eivät aiheuttaneet haittavaikutuksia. Suun kautta annettu nafareliini hajoaa maha-suolikanavassa entsyymitoiminnan vaikutuksesta ja on siksi inaktiivinen.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gonadotropiinia vapauttavat hormonit, **ATC-koodi:** H01CA02

Nafareliini on gonadoliberiinin (GnRH) potentti agonistijohdos. Kerta-annos nafareliinia stimuloi gonadotropiinien, luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkulia stimuloivan hormonin (FSH), vapautumista aivolisäkkeestä, mikä lisää munasarjojen ja kivesten steroidituotantoa. Toistuvassa annostelussa vaste heikkenee vähitellen. Päivittäinen annostelu johtaa 3–4 viikossa aivolisäkkeen gonadotropiinierityksen vähenemiseen tai erittyvien gonadotropiinien biologisen aktiivisuuden vähenemiseen. Seurauksena on steroidituotannon vaimeneminen ja sukupuolihormoneista riippuvaisten kudosten ja toimintojen estyminen. Sekundaarinen seksuaalinen kehitys pysähtyy ja kasvu sekä luuston kehitys hidastuvat.

5.2 Farmakokineetiikka

Nenään annosteltu nafareliini imeytyy nopeasti yleiseen verenkiertoon. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 400 mikrogramman annoksella 20 minuutissa. Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla noin 4 tuntia ja lapsilla 2,6 tuntia. Nenään annetun annoksen biologinen hyötöosuus on keskimäärin 2,8 % (vaihteluväli 1,2–5,6 %). Merkittävää kertymistä elimistöön ei havaittu, kun 18 terveelle naiselle annettiin 200 tai 400 mikrogrammaa nafareliinia kahdesti vuorokaudessa 22 päivän ajan.

Nenän tukkoisuutta lievittävien valmisteiden käyttö 30 minuuttia ennen nafareliinin antamista vähensi sen imeytymistä.

In vitro -tutkimuksissa 78–84 % nafareliinista sitoutui plasman proteiineihin, pääasiassa albumiinifraktioon.

Kolmella koehenkilöllä, joille annettiin ¹⁴C-nafareliinia ihon alle, 44–56 % annoksesta erittyi virtsaan ja 19–44 % ulosteeseen. Noin 3 % annoksesta erittyi muuttumattomana nafareliinina virtsaan. Annetusta annoksesta erittyi kaiken kaikkiaan keskimäärin 83 %. Kuusi metaboliittia on tunnistettu, mutta niiden biologista aktiivisuutta ei ole määritetty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Muiden GnRH-agonistien tavoin nafareliinin parenteraalinen anto jyrksijöille suurina annoksina pitkään aiheuttaa endokriinisten kudosten, myös aivolisäkkeen etuosan (adenooma/karsinooma), hyperplasiaa ja neoplasiaa sekä hiirille että rotille; haimasaarekkeiden, lisämunuaisytimen, kivesten ja munasarjojen kasvaimia puolestaan esiintyi vain rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa. Näillä kasvaimilla ei todettu etäpesäkkeitä. Apinoille, joita hoidettiin suurilla nafareliiniannoksilla vuoden ajan, ei kehittynyt kasvaimia eikä proliferatiivisia muutoksia. GnRH-analogien kasvaimia aiheuttavasta ominaisuudesta ei ole näyttöä ihmisellä.

Nafareliinin mutageenisuudesta ei ole saatu näyttöä bakteereilla ja nisäkäsoluilla tehdyissä tutkimuksissa.

Naaras- ja urosrotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin enintään 6 kuukautta yhtäjaksoisesti, on osoitettu, että hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus korjaantuu täysin, kun lääkehoito lopetetaan.

Eräässä tutkimuksessa rotille annettiin tiineyspäivinä 6–15 lääkettä 0,4, 1,6 ja 6,4 mikrog/kg/vrk (vastaa 0,6-, 2,5- ja 10-kertaista intranasaalista annosta ihmisellä) lihakseen. Suurimman annoksen ryhmässä neljällä sikiöllä 80:sta, todettiin vakavia epämuodostumia, joita ei havaittu toistotutkimuksessa rotilla. Hiiri- ja kaniinitutkimuksissa ei myöskään saatu viitteitä sikiöepämuodostumien lisääntymisestä. Rotilla todettiin suurimmalla tutkitulla annoksella annoksesta riippuvaista sikiökuolleisuuden lisääntymistä ja sikiön painon alentumista. Nämä vaikutukset rottien sikiökuolleisuuteen ovat looginen seuraus lääkkeen tälle lajille aiheuttamasta hormonitasojen muuttumisesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli 50 mg/ml
Bentsalkoniumkloridi
Väkevä etikkahappo
Natriumhydroksidi tai kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä pystyasennossa, alle 25 °C. Säilytä ulkopakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

4 ml = 30 annosta, 8 ml = 60 annosta
PVC-päällysteinen lasinen sumutinpullo, jossa mekaaninen pumppu. Pakattu pahvikoteloon, jossa pakkausseloste.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jotta voidaan varmistaa, että sumutinpullosta saadaan oikea lääkeannos, niin annostelukärki on tärkeä puhdistaa pullon aktivoinnin jälkeen (ensimmäisen käyttökerran yhteydessä). Tämän jälkeen annostelukärki on puhdistettava aina ennen käyttöä ja käytön jälkeen, jotta se ei tukkeutuisi (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10869

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.12.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synarela 200 mikrog/dos nässpray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter spraylösning innehåller 2 mg nafarelin (som nafarelinacetat).
En dos innehåller 200 mikrogram nafarelin.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,01 mg bensalkoniumklorid per dos (= per 0,1 ml spray) motsvarande 0,1 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning

Läkemedlets utseende: Klar, färglös eller svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår endometriosis i högst sex månader.
Förbehandling vid *in vitro* -fertilisering (desensibilisering av hypofysen vid induktion av ovulation).
Preoperativ behandling av myom.

Rekommendation: *Rekommendationen är att behandlingen sker endast under övervakning av en specialistläkare inom gynekologi och obstetrik.*

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid administrering ska huvudet böjas lätt nedåt och efter sprayningen lätt bakåt. En paus på 30 sekunder ska hållas mellan sprayningar.

Endometriosis

Rekommenderad dygnsdos är en sprayning om 200 mikrogram Synarela i den ena näsborren på morgonen och en sprayning i den andra näsborren på kvällen (total dygnsdos 400 mikrogram) under sex månader.

En dos om 400 mikrogram framkallar nödvändigtvis inte amenorré hos samtliga patienter. Hos dessa patienter kan dygnsdosen ökas till 800 mikrogram om endometriossymtomen kvarstår.

Behandlingen sätts in på dag 2–4 i menstruationscykeln.

Nafarelin hämmar ovulation då det används regelbundet och i enlighet med dosrekommendationen. Patienter ska instrueras att använda icke-hormonella preventivmedel. Om en dos uteblir är ovulation och graviditet möjliga.

Förbehandling vid *in vitro* -fertilisering

Behandlingen kan sättas in antingen på dag 1 eller 2 av follikelfas eller i mitten av lutealfas (dag 21 i menstruationscykeln). Doseringen är 400–800 mikrogram/24 h. En sprayning i någondera eller vardera näsborren både morgon och kväll.

Kliniska studier har visat att behandlingsresponsen är pålitligare vid en dos om 800 mikrogram/24 h. Då steroidproduktionen har upphört efter 3–4 veckor borde behandling med gonadotropin sättas in tills tillräcklig follikelmognad uppnåtts. Därefter sker induktion av ovulation.

Preoperativ behandling av myom

En nafarelin sprayning (200 mikrogram) i den ena näsborren på morgonen och en sprayning i den andra näsborren på kvällen (total dygnsdos 400 mikrogram) under 3 månader.

Nässlemhinneavsvällande produkter får inte användas 30 minuter före eller efter administrering av Synarela.

Nysningar under administrering kan orsaka nedsatt absorption av läkemedlet. Om patienten nyser vid administrering, rekommenderas en ny dos.

Pediatrik population

Regelbunden uppföljning, framför allt under de 3–6 första behandlingsmånaderna, krävs vid hjärnrelaterad för tidig pubertet för att kunna fastställa snabb hämning av hypofys-gonadfunktionen.

Då nafarelinacetat ges i rekommenderad dos åt flickor med hjärnrelaterad för tidig pubertet kan bortfallsblödning förekomma hos vissa patienter i början, vanligtvis inom 6 veckor efter insättning av behandling. Därefter borde menstruationen upphöra.

Viktiga råd vid användning av Synarela-sprayflaska

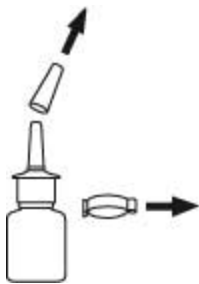
- Pumpen ska producera ett fint spraymoln, vilket bara kan ske genom ett snabbt och fast tryck. Det är normalt att se några större vätskedroppar i det fina molnet. Men om spraydosen kommer ut som en tunn vätskestråle istället för ett fint moln, så fungerar inte sprayen och då ska patienten kontakta apoteket för hjälp.
- Sprayspetsen ska rengöras efter aktivering av pumpen (vid tidpunkten för första användningen). Sprayspetsen ska sedan rengöras före och efter varje användning. Om spetsen inte rengörs kan det leda till att den täpps till, vilket kan medföra att patienten inte får rätt mängd av läkemedlet som förskrivits. Säkerhetsklämman och skyddshatten på sprayspetsen ska alltid sättas tillbaka efter användning för att förhindra att spetsen blir tilltäppt.
- Pumpen är utformad för att bara ge en förutbestämd mängd läkemedel, oavsett hur hårt den trycks.
- Undvik att göra det lilla hålet i sprayspetsen större. Om hålet i sprayspetsen görs större, kommer en felaktig dos av Synarela att levereras.

Aktivering av pumpen

Innan patienten använder en Synarela-flaska första gången måste pumpen aktiveras. Detta behöver bara göras en gång, innan den första dosen tas.

1. Ta av och spara skyddshatten och säkerhetsklämman.

Placera pek- och långfingret på flaskhalsens skulderdel på var sida om sprayspetsen och stöd samtidigt med tummen under flaskan. Håll flaskan upprätt så att sprayspetsen är riktad ifrån dig.



2. Aktivera pumpen genom att trycka flera gånger (vanligtvis cirka 5–7 gånger) kraftigt, jämnt och snabbt för att avlägsna luft tills spraydosen kommer som en fin, jämn spray ur sprayspetsen. När sprayflaskan aktiverats, behöver den inte aktiveras igen vid dagligt bruk. Läkemedel kommer att slösas om pumpen aktiveras varje gång den används.



3. Rengör sprayspetsen efter aktivering av pumpen:

Håll flaskan vågrätt och skölj sprayspetsen med varmt vatten samtidigt som du gnuggar den med fingret eller en ren, mjuk trasa i 15 sekunder.



Rengör inte sprayspetsen med något vasst föremål. Detta kan leda till att pumpen levererar en felaktig dos av sprayen. Ta inte av pumpen från flaskan eftersom det nödvändiga trycket i flaskan släpps ut.

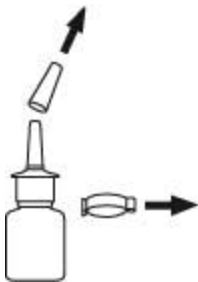
Torka av sprayspetsen med en ren, mjuk trasa eller näsduk.

Användning

1. Snyt dig för att rensa näsborrarna.



2. Ta av och spara skyddshatten och säkerhetsklämman. Håll flaskan så som visades tidigare.



3. Rengör sprayspetsen.

Håll flaskan vågrätt och skölj sprayspetsen med varmt vatten samtidigt som du gnuggar den med fingret eller en mjuk trasa i 15 sekunder.



Rengör inte sprayspetsen med något vasst föremål. Detta kan leda till att pumpen levererar en felaktig dos av sprayen. Ta inte av pumpen från flaskan eftersom det nödvändiga trycket i flaskan släpps ut.

Torka av sprayspetsen med en ren, mjuk trasa eller näsduk.

4. Böj huvudet något nedåt. Tryck ihop den ena näsborren med ett finger och för doseringsspetsen in i den andra näsborren så att spetsen pekar mot **den bakre delen** och **ytterväggen** av näsan.



5. Pumpa snabbt och kraftigt **en gång**, samtidigt som du lugnt andas in genom näsborren.

Om din läkare har sagt till dig att ta 4 sprayningar varje dag ska du nu spraya också in i den andra näsborren.



6. Ta ut sprayspetsen från näsborren och böj huvudet bakåt för några sekunder så att lösningen sprider sig över nässlemhinnan.



7. Rengör sprayspetsen.

Håll flaskan vågrätt och skölj sprayspetsen med varmt vatten samtidigt som du gnuggar den med fingret eller en mjuk trasa i cirka 15 sekunder.

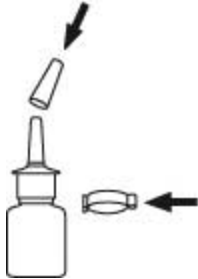


Rengör inte sprayspetsen med något vasst föremål. Detta kan leda till att pumpen levererar en felaktig dos av sprayen. Ta inte av pumpen från flaskan eftersom det nödvändiga trycket i flaskan släpps ut.

Torka av sprayspetsen med en ren, mjuk trasa eller näsduk.

Det är viktigt att rengöra sprayspetsen före och efter användning för att förhindra att den blir tilltäppt, vilket annars kan medföra att du får en felaktig dos av läkemedlet.

8. Placera tillbaka säkerhetsklämman och skyddshatten på sprayspetsen igen. Detta är viktigt för att förhindra att sprayspetsen blir tilltäppt.



4.3 Kontraindikationer

Nafarelinacetat får inte ges till patienter

- med överkänslighet mot den aktiva substansen, GnRH-agonistanaloger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- med odiagnostiserade onormala vaginala blödningar
- som är gravida
- som ammar.

4.4 Varningar och försiktighet

Nafarelin hämmar hormonproduktion i hypofysen och könskörtlarna (äggstockarna och testiklarna) då det används regelbundet och i enlighet med dosrekommendationen. Hypofys-gonadfunktionen (endogen hormonproduktion) återställs till det normala vanligtvis 4–8 veckor efter utsättning av behandlingen. Diagnostiska test av hypofys-gonadfunktionen under behandling och 4–8 veckor efter avslutad behandling kan därför ge felaktiga resultat.

Graviditet ska uteslutas innan behandling sätts in. Om patienten glömmar ta läkemedel kan det resultera i genombrottsovulation och eventuell befruktning. Därför ska patienter instrueras att använda icke-hormonella preventivmedel.

Om patienten blir gravid under behandlingen ska behandlingen avbrytas och patienten ska informeras om eventuella risker för fostrets utveckling och/eller risk för eventuellt missfall. Eftersom det i denna patientpopulation finns en risk för missfall är orsakssambandet med nafarelinacetat oklart.

Liksom för andra läkemedel i denna grupp har ovarialcystor rapporterats under de två första behandlingsmånaderna med nafarelinacetat. Många, dock inte alla, av dessa inträffade hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom.

Dessa förstorade cystor kan försvinna spontant, vanligen efter 4–6 veckors behandling. I vissa fall kan dock utsättning av läkemedlet och/eller kirurgiskt ingrepp bli nödvändigt.

Om fortsatt behandling med nafarelinacetat för endometriosis eller fibrom övervägs efter en behandlingsomgång rekommenderas bentäthetsmätning innan ny behandling inleds för att kontrollera att värdena är normala.

Inga data finns tillgängliga om bentäthetsförändringar hos barn. Hos vuxna sågs knappt någon

minskning av bentätheten i distala radius och andra metakarpalbenet efter 6 månaders behandling med nafarelinacetat. Minskning av vertebral trabekulär bentäthet och total vertebral benmassa var i genomsnitt 8,7 % respektive 4,3 %. Efter utsättning av behandlingen sågs avsevärd återhämtning av benmassan. Total vertebral benmassa, uppmätt med hjälp av dubbel fotonabsorptiometri, hade minskat i genomsnitt med 5,9 % i slutet av behandlingen. Då mätningen upprepades 6 månader efter behandlingen var medelvärdet för total vertebral benmassa endast 1,4 % lägre än före behandlingen.

Det finns inga kliniska data om användning av nafarelinacetat för kontrollerad ovariestimulering hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom. Det kan emellertid finnas en möjlighet för överdriven follikelstimulering.

I kliniska studier har Synarela endast sällan konstaterats orsaka förhöjda värden vid leverfunktionstester. Emellertid rekommenderas uppföljning av S-ASAT och S-ALAT.

Liksom med andra GnRH-agonister har ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS), associerat med användning av nafarelin i kombination med gonadotropin, rapporterats. Patienter som inför *in vitro*-fertilisering får behandling för kontrollerad ovariestimulering ska övervakas noggrant. Vid tecken på OHSS ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.8).

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) hos patienter som behandlas med GnRH-agonister, som nafarelinacetat. Patienter ska informeras om denna risk och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer.

Effekt och säkerhet av Synarela för behandling av barn under 18 år är inte fastställt. Tillsvidare rekommenderas inte upprepad behandlingsomgång.

Nysning under eller omedelbart efter administrering kan försämra absorption av läkemedlet. Om patienten nyser vid administreringen kan ytterligare en dos behövas.

Om nässlemhinneavsvällande produkt behövs ska den administreras först 30 minuter efter administrering av nafarelinacetat (se avsnitt 4.5).

Information om hjälpämne

Synarela innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid. Långtidsbruk kan orsaka ödem i nässlemhinnan. Om långvarigt ödem i nässlemhinnan misstänks ska ett läkemedel för nasal bruk utan bensalkoniumklorid användas, om möjligt. Om ett sådant läkemedel för nasalt bruk inte är tillgängligt bör användning av andra formuleringar av läkemedlet övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktionsstudier har genomförts med nafarelinacetat. Eftersom nafarelinacetat är en peptid som främst bryts ner av peptidas, inte av cytokrom P450-enzym, och eftersom läkemedlet är till ungefär 80 % bundet till plasmaproteiner vid 4 °C, förväntas inga läkemedelsinteraktioner inträffa.

Rinit försämrar inte absorption av nafarelin i näsan. Hos patienter med perenn rinit som använde avsvällande oximetazolinhydroklorid 30 minuter före administrering av nafarelin minskade absorptionen av nafarelinacetat signifikant (med 39 % vid AUC_{0-8h} och med 49 % vid C_{max}) i jämförelse med den absorption som uppnåddes hos patienter med friska nässlemhinnor. Patienter som tar nafarelin ska undvika samtidig användning av avsvällande läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet av användning av nafarelinacetat under graviditet har inte fastställts kliniskt.

I reproduktionstoxikologiska studier på råttor observerades fostertoxicitet vid doser som var 10 gånger större än humana doser vid nasal användning. Motsvarande toxicitet konstaterades inte hos möss eller kaniner (se avsnitt 5.3).

Nafarelinacetat kan orsaka fosterskador om det används under graviditet (se avsnitt 5.3). Därför är nafarelinacetat kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Graviditet ska uteslutas innan behandling med Synarelä sätts in.

Amning

Det är okänt om nafarelinacetat utsöndras i bröstmjolk. Eftersom effekten av nafarelinacetat på ammade spädbarn inte har utretts är amning kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

I början kan nafarelinbehandling orsaka övergående exacerbation av endometrios, medan långtidsbehandling kan inducera ett menopausalt tillstånd.

Biverkningsfrekvenserna har definierats enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har observerats och rapporterats hos 282 vuxna patienter under behandling med nafarelinacetat:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Vanliga	läkemedelsöverkänslighet (bröstsmärta, andnöd, klåda, hudutslag, urtikaria)
Endokrina systemet	Vanliga	estrogenbrist
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	viktökning
	Vanliga	viktminskning
Psykiska störningar	Mycket vanliga	affektlabilitet, nedsatt libido
	Vanliga	depression, insomni, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk
	Vanliga	parestesier
Blodkärl	Mycket vanliga	blodvallningar
	Vanliga	hypertoni, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Mycket vanliga	rinit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	akne, seborré
	Vanliga	hirsutism
	Mindre vanliga	alopeci
Musuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	muskelmäta
	Mindre vanliga	artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	minskad bröststorlek, vulvovaginal torrhet
	Vanliga	inducerad menopaus, livmoderblödning
	Mindre vanliga	bröstförstoring, ovarialcysta
	Ingen känd frekvens	Ovariellt hyperstimulationssyndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Mycket vanliga	ödem

administreringsstället		
Undersökningar	<i>Vanliga</i>	Minskad bentäthet

Följande biverkningar har observerats och rapporterats hos 155 pediatrika patienter under behandling med nafarelinacetat:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	<i>Vanliga</i>	läkemedelsöverkänslighet (bröstsmärta, andnöd, klåda, hudutslag, urtikaria)
Psykiska störningar	<i>Vanliga</i>	affektlabilitet
Blodkärl	<i>Vanliga</i>	blodvallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga</i>	rit
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i>	akne, hirsutism, seborré, avvikande luktande hud
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Vanliga</i>	bröstförstoring, vaginal sekret, vaginal blödning

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under användning GnRH-agonister (t.ex. buserelin, goserelin, histrelin, leuprorelin, nafarelin, triptorelin):

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet/psykiska störningar	Långvarig användning: <i>Vanliga</i>	affektlabilitet, depression
	Kortvarig användning: <i>Mindre vanliga*</i>	affektlabilitet, depression

**Frekvensen kan vara högre för vissa produkter till följd av produkt- och indikationsspecifika kliniska studier.*

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hos djur gav subkutan administrering av upp till 60 gånger den rekommenderade humana doser (mikrogram/kg nafarelin) inga biverkningar. Efter oral administrering genomgår nafarelinacetat enzymatisk nedbrytning i magtarmkanalen och är därför inaktivt.

Behandling av överdosering är symtomatisk och understödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropinfrisättande hormoner, **ATC-kod:** H01CA02

Nafarelin är ett potent agonistderivat av gonadoliberin (GnRH). Engångsdos nafarelin stimulerar frisättning av gonadotropiner, dvs. luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH), som i sin tur ger en ökning av steroidproduktion i äggstockarna och testiklarna. Vid upprepad administrering försvagas denna stimulering och med daglig dosering erhålls inom 3–4 veckor en minskad gonadotropinsekretion eller gonadotropiner med lägre biologisk aktivitet. Detta resulterar i minskad steroidproduktion och hämning av könshormonberoende vävnader och funktioner. Sekundär sexuell utveckling avstannar och tillväxt samt skelettutveckling blir långsammare.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter nasal administrering absorberas nafarelin snabbt i den systemiska cirkulationen. Efter en dos om 400 mikrogram uppnås maximal plasmakoncentration inom 20 minuter. Halveringstiden i plasma är cirka 4 timmar hos vuxna och 2,6 timmar hos barn. Biologisk tillgänglighet av en nasalt administrerad dos är i genomsnitt 2,8 % (intervall 1,2–5,6 %). Ingen betydande ackumulation i kroppen observerades då 200 eller 400 mikrogram nafarelin administrerades två gånger per dygn i 22 dagar till 18 friska kvinnor.

Användning av nässlemhinneavsvällande produkter 30 minuter före administrering av nafarelin orsakade minskad absorption.

In vitro uppvisade nafarelin en plasmaproteinbindning på 78–84 %, huvudsakligen i albuminfraktion.

Då ¹⁴C-nafarelin administrerades subkutant till tre försökspersoner utsöndrades 44–56 % av dosen i urinen och 19–44 % i avföringen. Cirka 3 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat nafarelin. Totalt utsöndrades cirka 83 % av administrerad dos. Sex metaboliter har identifierats men deras biologiska aktivitet har inte definierats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I likhet med andra GnRH-agonister orsakar långvarig parenteral administrering av nafarelin i höga doser till gnagare hyperplasi och neoplas i endokrina vävnader, även i frontal hypofys (adenom/karcinom) (både hos råttor och möss); tumörer i langerhanska öarna, binjuremärgen, testiklarna och äggstockarna förekom endast i långtidsstudier på råttor. Inga metastaser av dessa tumörer konstaterades. Inga tumörer eller proliferativa förändringar utvecklades då apor behandlades med höga nafareлиндoser i ett år. Det finns ingen evidens om tumörframkallande egenskaper av GnRH-analoger hos människa.

Ingen evidens om mutagenicitet har erhållits i studier på bakterier och däggdjursceller.

Reproduktionsstudier på hon- och hanråttor visade full reversibilitet av fertilitetshämning när produkten utsattes efter regelbunden administration under upp till 6 månader.

I en studie administrerades en intramuskulär dos om 0,4, 1,6 och 6,4 mikrog/kg/dygn (motsvarar en 0,6-, 2,5- och 10-faldig intranasal dos hos människa) till råttor på dag 6–15 av dräktigheten. I gruppen som fick den största dosen konstaterades allvarliga missbildningar hos 4 foster av 80. Detta observerades inte i en upprepad studie på råttor. Studier på möss och kaniner pekade inte heller på en ökning av fostermissbildningar. Hos råttor konstaterades dosberoende ökad mortalitet och nedsatt vikt hos foster vid den högsta undersökta dosen. Denna effekt på fostermortalitet hos råttor är en logisk följd av förändringar i hormonkoncentrationer hos denna djurart.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol 50 mg/ml
Bensalkoniumklorid
Koncentrerad ättiksyra
Natriumhydroxid eller saltsyra (för pH justering)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras stående vid högst 25 °C. Förvaras i ytterkartongen. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml = 30 doser, 8 ml = 60 doser
Sprayflaska av glas och med PVC-hölje och mekanisk pump. Förpackad i en kartong som innehåller bipacksedeln.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att säkerställa att korrekt dos av läkemedel administreras är det viktigt att sprayspetsen rengörs efter aktivering (vid tidpunkten för första användningen). Sprayspetsen ska sedan rengöras före och efter varje användning för att förhindra att spetsen blir tilltäppt (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10869

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.12.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 31.5.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.8.2022