

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synarela 200 mikrogram/dos nässpray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml nässpray innehåller nafarelinacetat motsvarande 2 mg nafarelin.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,01 mg bensalkoniumklorid i varje sprayning (0,1 ml per sprayning) vilket motsvarar 0,1 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Nässpray, lösning

Klar, färglös till svagt gul vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomlindring vid endometrios. Förbehandling vid *in vitro*-fertilisering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endometrios:

Dosen är 400 mikrogram/dygn fördelat på en sprayning (200 mikrogram) i den ena näsborren på morgonen och en sprayning i den andra näsborren på kvällen under 6 månader.

Behandlingen skall påbörjas på menstruationscykelns andra till fjärde dag.

Förbehandling vid in vitro-fertilisering:

Behandlingen bör starta i tidig follikelfas (dag 1-2) eller i lutealfas (vanligen dag 21). Dosen är 800 mikrogram/dygn fördelat på en sprayning i vardera näsborren morgon och kväll.

Nafarelin hämmar ägglossningen. Skulle några doser ha glömts kan ägglossning inträffa. Icke hormonella preventivmedel bör därför rekommenderas under behandling med Synarela.

Vid samtidig användning av avsvällande näsdroppar rekommenderas att dessa tas tidigast 30 minuter efter administrering av Synarela. Nysning under eller omedelbart efter doseringen kan påverka absorptionen av Synarela. Om nysning uppstår under administreringen bör dosen upprepas.

Den vätska som finns kvar i flaskorna efter 30 respektive 60 doser skall ej användas då det finns risk att en för liten dos erhålls.

Viktiga råd vid användning av Synarela sprayflaska

- Pumpen ska producera ett fint spraymoln, vilket bara kan ske genom ett snabbt och fast tryck.

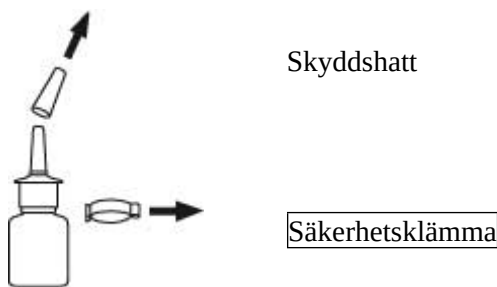
Det är normalt att se några större vätskedroppar i det fina molnet. Men om spraydosen kommer ut som en tunn vätskestråle istället för ett fint moln, så fungerar inte sprayen och då bör patienten kontakta apoteket för hjälp.

- Var noga med att rengöra sprayspetsen efter aktivering (vid tidpunkten för första användningen). Sprayspetsen skall 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 man trycker.
- Undvik att göra det lilla hålet i sprayspetsen större. Om hålet i sprayspetsen görs större, kommer en felaktig dos av Synarela levereras.

Aktivera spraypumpen:

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

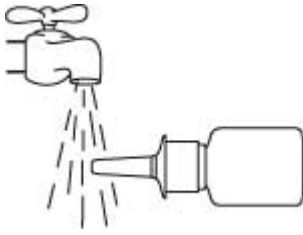
1. Ta av och spara säkerhetsklämman och skyddshatten så att sprayspetsen synliggörs. Håll flaskan upprätt, riktad bort från dig med två fingrar på "axlarna" och tummen mot undersidan av flaskan.



2. Aktivera pumpen genom att trycka flera gånger kraftigt och jämnt tills spraydosen kommer som en fin, jämn stråle. Detta kräver vanligtvis 5-7 tryck. Det är inte nödvändigt att aktivera pumpen igen vid nästkommande användning. Du kommer slösa med ditt läkemedel om du aktiverar pumpen varje gång du ska använda den.



3. Rengör sprayspetsen efter aktivering:
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.

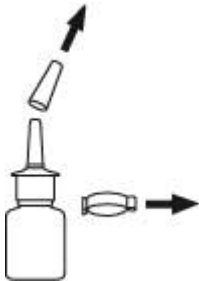
Torka av sprayspetsen med en ren, mjuk trasa eller näsduk.

Användning:

1. Snytt dig försiktigt för att rensa näsborrarna.



2. Ta av och spara skyddshatt och säkerhetsklämma. Håll flaskan som visades tidigare.



3. Rengör sprayspetsen. 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.

4. Böj huvudet lätt framåt. Håll för ena näsborren och för in sprayspetsen i den andra. Rikta sprayspetsen **bakåt** och mot **den yttre sidan** av näsan.



5. Tryck flaskan bestämt uppåt mellan tummen och fingrarna en gång samtidigt som du försiktigt andas in genom näsborren. Om din läkare har sagt till dig att ta 4 sprayningar varje dag ska du nu spraya in i den andra näsborren.



6. Ta bort sprayflaskan från näsborren. Böj huvudet bakåt några sekunder så att vätskan 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 ren, mjuk trasa i 15 sekunder.

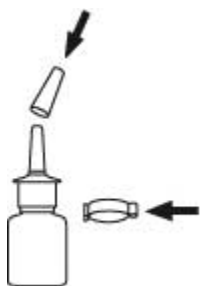


Rengör inte sprayspetsen med något vasst föremål. Detta kan leda till att pumpen levererar en felaktig dos av spraken. Ta inte av pumpen från flaskan eftersom det nödvändiga trycket i flaskan släpps ut.

Torka av sprayspetsen med en mjuk handduk eller pappersnäsduk.

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. Sätt på säkerhetsklämman och skyddshatten på sprayspetsen igen. Detta är viktigt för att förhindra att sprayspetsen blir tilltäppt.



4.3 Kontraindikationer

Synarela är kontraindicerat till patienter som:

- är överkänsliga mot den aktiva substansen, gonadotropin-frisättande hormon (GnRH), GnRH-agonistanaloger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- har odiagnostiserade onormala vaginala blödningar.

4.4 Varningar och försiktighet

I händelse av missade doser kan ägglossning äga rum och därmed finns möjligheten för befruktning. Patienterna bör därför rekommenderas att använda icke-hormonella preventivmetoder. Om en patient blir gravid under behandlingen måste läkemedelsbehandlingen avbrytas och patienten informeras om riskerna för fostrets utveckling och/eller för 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 första två månadernas behandling med nafarelinacetat. Många, dock inte alla, av dessa inträffade hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom. Dessa cystor kan försvinna spontant, vanligen efter fyra till sex veckors behandling. I vissa fall kan dock utsättning av läkemedlet och/eller kirurgiskt ingrepp bli nödvändigt.

Behandling av endometrios bör ej överstiga 6 månader. Om fortsatt behandling med nafarelinacetat för endometrios övervägs efter en behandlingsomgång rekommenderas bentäthetsmätning innan ny behandling inleds för att kontrollera att värdena ligger inom normalgränsen.

Hos vuxna sågs mycket liten, om ens någon, minskning av bentätheten i distala radius och andra metakarpalbenet efter sex 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 återhämtning av benmassan. Total vertebral benmassa, uppmätt med hjälp av DPA (dual photon absorptiometry), hade minskat med i genomsnitt 5,9 % i slutet av behandlingen. Medelvärdet för total vertebral benmassa undersöktes återigen med DPA sex månader efter behandlingens slut och var då 1,4 % lägre än före behandlingen.

Nafarelintillförsel resulterar i en hämning av hypofysgonadsystemet. Inom 4-8 veckor efter avslutad behandling återfås normal funktion. Diagnostiska test av hypofysgonadfunktionen under behandling och upp till 8 veckor efter avslutad behandling kan därför ge felaktiga resultat.

Nysning under eller omedelbart efter dosering kan försämra upptaget av nafarelinacetat. Om patienten nyser efter administreringen kan ytterligare en dosering behövas.

Om avsvällande näsdroppar behövs rekommenderas att dessa tas minst 30 minuter efter doseringen av nafarelinacetat (se avsnitt 4.5).

Synarela innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid. Långvarig användning kan orsaka ödem i näsans slemhinna. Om kvarstående ödem i näsans slemhinna misstänks ska ett läkemedel för nasal

användning utan konserveringsmedel väljas om möjligt. Om sådana läkemedel för nasal användning inte finns att tillgå ska användning av andra beredningsformer av läkemedlet övervägas.

Liksom med andra GnRH-agonister har ovariellt hyperstimuleringsyndrom (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 inga kliniska data om användning av nafarelinacetat för kontrollerad ovarialstimulering hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom. Det kan emellertid finnas en möjlighet för kraftig follikelstimulering.

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

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 och inte av cytokrom P450-enzym, och läkemedlet är till ungefär 80 % bundet till plasmaproteiner vid 4° C, förväntas inga läkemedelsinteraktioner inträffa.

Rinit försämrar inte upptaget av nafarelinacetat.

Hos patienter med perenn rinit som använde avsvällande oximetazolinhydroklorid 30 minuter före administrering av nafarelinacetat 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 normal nässlemhinna. Patienter som tar nafarelinacetat bör avrådas från samtidig användning av avsvällande läkemedel (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inkluderande missbildningar (se avsnitt 5.3).

Nafarelinacetat bör därför inte användas under graviditet eller vid misstanke om graviditet. Innan behandling med nafarelinacetat påbörjas måste graviditet uteslutas.

Amning

Amning rekommenderas ej då uppgifter saknas om huruvida nafarelin utsöndras i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna är en följd av sänkt östrogenproduktion. Biverkningarna förekommer hos ca 70-80 % av patienterna. Vanligast är blodvallningar, som förekommer hos ca 90 % av dessa patienter. En annan följd av den sänkta östrogenproduktionen är en reduktion av bentätheten. Endometriosisbehandling bör ej överstiga 6 månader (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Interstitiell pneumoni och lungfibros har rapporterats i ett fåtal fall men sambandet har ej kunnat säkerställas.

Den inledande behandlingen kan orsaka övergående exacerbation av endometrios, medan, långtidsbehandling kan inducera ett menopausalt tillstånd. Följande biverkningar har observerats och rapporterats hos 282 vuxna patienter under behandling med nafarelinacetat, och med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vuxna

Organsystemklass enligt MedDRA	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet mot läkemedlet (bröstmärter, dyspné, pruritus, hudutslag, urtikaria)
Endokrina systemet	Vanliga	Östrogenbrist
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Viktökning
	Vanliga	Viktnedgång
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Affektlabilitet, sänkt libido
	Vanliga	Depression, emotionell instabilitet (Långtidsbehandling), insomni, ökad libido
	Mindre vanliga	Depression, emotionell instabilitet (Korttidsbehandling)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi
Ögon	Sällsynta	Synpåverkan
Blodkärl	Mycket vanliga	Blodvällningar
	Vanliga	Hypertoni, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Rinit
	Vanliga	Irritation i näslemhinnan
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Akne, seborré
	Vanliga	Hirsutism
	Mindre vanliga	Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Mindre vanliga	Artralgi
	Sällsynta	Artrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Bröstatrofi, vulvovaginal torrhet
	Vanliga	Minskad bröstkörtelstorlek, inducerad menopaus, blödning från uterus
	Mindre vanliga	Bröstförstoring, ovarialcysta
	Ingen känd frekvens	Ovariellt hyperstimuleringsyndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem
Undersökningar	Vanliga	Minskad bentäthet

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Hos djur gav subkutan administrering av upp till 60 gånger den rekommenderade dosen till människa (uttryckt i mikrogram/kg) inga biverkningar. Peroralt administrerat nafarelinacetat genomgår enzymatisk nedbrytning i magtarmkanalen och är därför inaktivt.

Behandling av överdosering bör vara symtomatisk och understödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gonadotropinfrisättande hormoner, ATC-kod: H01CA02

Nafarelin är en syntetisk decapeptidanalogue till det naturliga gonadotropinfrisättande hormonet GnRH. I enstaka dos stimulerar nafarelin frisättande av gonadotropinerna LH och FSH, som i sin tur ger en ökning av östrogen- och testosteronproduktionen. Vid upprepad dosering försvagas denna stimulering och inom tre till fyra veckor erhålls istället en minskad gonadotropinsekretion och/eller gonadotropiner med lägre biologisk aktivitet. Detta resulterar hos kvinnan i ett reversibelt menopausalt tillstånd med låga östradiolnivåer. Vid *in vitro*-fertilisering utnyttjas effekten för att undvika prematur luteinisering och spontan ovulation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nafarelin absorberas snabbt efter intranasal administrering. Biotillgängligheten varierar mellan 1,2 - 5,6 %. Används avsvällande näsdroppar kortare tid än 30 minuter före behandling med Synarela kan absorptionen försämrats. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 20 minuter och halveringstiden i plasma är cirka fyra timmar. Nafarelin binds till cirka 80 % till plasmaproteiner. Distributionsvolymen varierar från 0,2-0,5 l/kg och total clearance från 0,7-1,4 ml/min/kg. Sex huvudmetaboliter har påvisats. Dessa metaboliter är sannolikt inaktiva. Nafarelin utsöndras i faeces och urin (cirka 45-55 % respektive cirka 20-45 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier på råttor av båda könen har visat full reversibilitet av fertilitetshämning när preparatet utsattes efter regelbunden administration under upp till sex månader.

Efter tillförsel av kliniskt relevanta doser nafarelin till dräktiga råttor sågs en ökad fetal mortalitet, en ökad incidens missbildningar hos avkomman och en minskning av fostervikten. Studier på möss och kaniner visade ingen ökning av fetala abnormaliteter.

Det är oklart vilken betydelse dessa effekter kan ha för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol
Bensalkoniumklorid

Koncentrerad ättiksyra
Renat vatten
Natriumhydroxid och/eller saltsyra (för justering av pH).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Spraybehållare av Typ I glas med PVC-hölje. Doseringspump.
Förpackningar om 4 ml (30 doser), 2 x 4 ml (2 x 30 doser) och 8 ml (60 doser).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11208

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 juni 1990
Datum för den senaste förnyelsen: 15 juni 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-25