LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

24. januar 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Synarela, næsespray, opløsning

0. D.SP.NR.
08291

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Synarela

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Nafarelin 200 mikrogram/dosis som nafarelinacetat

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Dette lægemiddel indeholder 0,01 mg benzalkoniumchlorid pr. pust (0,1 ml pr. pust), svarende til 0,1 mg/ml.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Næsespray, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Endometriose. Forbehandling ved in-vitro-fertilisering for at hæmme endogen hormonpåvirkning. Forbehandling af uterine fibromer i tilfælde, hvor en midlertidig reduktion af disse er ønskelig.

4.2 Dosering og administration

Endometriose:
200 mikrogram (1 pust) 2 gange daglig; i det ene næsebor om morgenen og i det andet næsebor om aftenen. Behandlingstid 6 måneder. Behandlingen indledes på menstruationens dag 2-4.

Forbehandling ved in-vitro-fertilisering:
200-400 mikrogram (1-2 pust) 2 gange daglig; 1 pust i det ene eller begge næsebor om morgenen, 1 pust i det andet eller begge næsebor om aftenen. Der bør maksimalt

gennemføres 6 behandlingsserier. Behandlingen bør indledes på dag 2 i den tidlige follikulære fase eller midt i luteinfasen (sædvanligvis 21. cyklusdag).

Præoperativ behandling af myomer:
200 mikrogram (1 pust) 2 gange daglig i det ene næsebor om morgenen og i det andet næsebor om aftenen.
Behandlingstid 3 måneder.

Vigtig information om brug af Synarela

- Pumpen bør afgive en fint forstøvet væske. Dette sker kun ved at man trykker med en hurtig og fast bevægelse. Det er normalt at se nogle større dråber inde i den fint forstøvede væske, men hvis Synarela kommer ud af pumpen som en tynd stråle i stedet for en fint forstøvet væske, kan det resultere i, at Synarela ikke virker så godt, og patienten bør kontakte apotekspersonalet.
- Sørg for at rengøre pumpespidsen efter klargøring, som er tidspunktet, hvor sprayflasken tages i brug første gang. Pumpespidsen skal derefter rengøres før og efter hver brug. Hvis man undlader at gøre det, kan det medføre, at spidsen stopper til, og patienten dermed ikke får den korrekte mængde medicin, som lægen har foreskrevet. Sæt altid sikkerhedsringen og beskyttelseshætten på næsesprayen efter brug for at forhindre, at spidsen stopper til.
- Pumpen afgiver en bestemt mængde medicin, uanset hvor hårdt du trykker.
- Forsøg ikke at lave det lille hul i pumpespidsen større. Hvis hulet bliver større, vil pumpen afgive en forkert dosis af Synarela.

Klargøring:
Inden patienten tager Synarela-flasken i brug første gang, skal de klargøre sprayflasken. Dette skal kun gøres én gang, inden de tager deres første dosis.


Fig.1

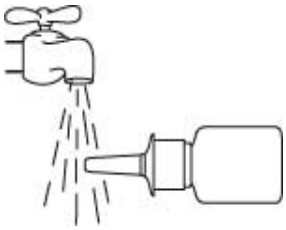
1. Fjern og gem beskyttelseshætten og sikkerhedsringen.


Fig.2

2. Hold flasken i lodret position og vendt væk fra dig selv. Sæt pege- og langfinger på hver side af sprayrøret og tommelfingeren under flasken (se Fig 2). Tryk kraftigt og hurtigt på pumpen flere (5-7) gange, indtil luften presses ud og der fremkommer en fin

forstøvning. Lad være med at spraye mere end nødvendigt og undgå dermed indånding af sprayen. Det er ikke nødvendigt, at gentage klargørelsen under senere brug. Du vil spilde din medicin, hvis du foretager denne procedure, hver gang pumpen anvendes. Nu er flasken klar til brug og behøver ikke yderligere klargøring.

3. Rengør pumpespidsen efter den er klargjort:
   Hold flasken vandret og skyl pumpespidsen under det varme vand, mens du renser spidsen med fingeren eller en blød klud i 15 sekunder.



Rengør ikke pumpespidsen med en spids genstand. Det kan resultere i, at der afgives en forkert dosis. Fjern ikke pumpen fra flasken, da dette vil fjerne trykket i flasken.

Tør pumpespidsen af med en ren, blød klud eller serviet.

Brug af Synarela næsespray:



Fig. 1

1. Puds næsen forsigtigt.



Fig. 2

2. Fjern beskyttelseshætten og sikkerhedsringen. Hold flasken som vist tidligere.

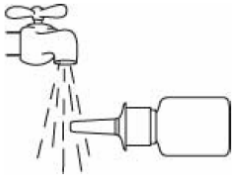


Fig. 3

3. Rengør pumpespidsen. Hold flasken vandret og skyl pumpespidsen under det varme vand mens du renser spidsen med fingeren eller en blød klud i 15 sekunder.

Forsøg ikke at bruge spidse genstande, hvis doseringshullet er tilstoppet. Det kan give en forkert dosering. Skil ikke pumpen ad, da dette vil fjerne trykket i flasken.

Tør pumpespidsen af med en blød klud.



Fig. 4

4. Bøj hovedet lidt forover. Før pumpespidsen op i det ene næsebor, så den peger **bagud** og **mod ydersiden** af næsen og hold samtidigt for det andet næsebor. Sæt pege- og langfinger på hver side af sprayrøret og tommelfingeren under flasken. Tryk **kun en gang** på pumpen og tag samtidigt en indånding gennem næsen.

   For patienter der skal tage 4 pust om dagen, skal Synarela nu pustes i det andet næsebor.



Fig. 5

5. Fjern pumpespidsen fra næsen og bøj hovedet bagud i nogle sekunder. Væsken vil da sprede sig over næseslimhinden.

6. Tør pumpespidsen af. Hold flasken vandret og skyl pumpespidsen under den varme hane mens du renser spidsen med fingeren eller en blød klud i 15 sekunder.

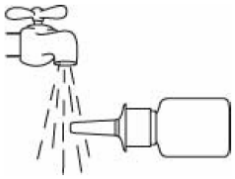
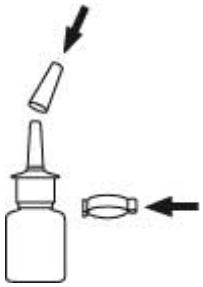


Fig. 6

Forsøg ikke at bruge spidse genstande, hvis doseringshullet er tilstoppet. Det kan give en forkert dosering. Skil ikke pumpen ad, da dette vil fjerne trykket i flasken.
Tør pumpespidsen af med en blød klud.
Det er vigtigt at rengøre pumpespidsen før og efter brug for at undgå at spidsen stoppes til, da dette kan medføre, at pumpen afgiver den forkerte dosis.

7. Sæt sikkerhedsringen på og derefter beskyttelseshætten. Dette er vigtigt, da det forhindrer, at pumpespidsen bliver tilstoppet.



4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, gonadotropin-frigivende hormon (GnRH), GnRH-agonistanaloger eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

- Synarela er desuden kontraindiceret ved:
- Graviditet eller mistanke om graviditet.
- Amning.
- udiagnosticeret vaginal blødning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Al information om præparatet skal indeholde oplysning om, at demineralisering af knoglerne forekommer ved brug af præparatet, og at behandlingen skal forestås af gynækologiske speciallæger.

Hvis der overvejes yderligere behandling af endometriose og fibromer efter en behandling, anbefales det, at det sikres, at knogledensiteten ligger i normalområdet inden behandlingen gentages. Gentagen behandling for endometriose kan generelt ikke anbefales, da der ikke foreligger sikkerhedsdata for gentagen behandling.

Der er ikke blevet påvist effekt af behandlingen med endometriose hos børn under 18 år.

Der findes igen data om ændringer i knogledensitet hos børn. Efter 6 måneders behandling med nafarelinacetat hos voksne, var der et meget lille, hvis noget, fald i knoglemineralindhold i den distale radius og 2. metacarpal. Der var en reduktion i den vertebrale trabeculære knogledensitet på gennemsnitligt 8,7 % og i den samlede vertebrale knoglemasse på gennemsnitligt 4,3 %. Knoglemassen blev betydeligt generhvervet efter behandling. Den samlede vertebrale knoglemasse målt ved dual photon absorptiometry (DPA) faldt med et gennemsnit på 5,9 % ved behandlingsophør. Den gennemsnitlige samlede vertebrale masse, som blev målt igen ved DPA 6 måneder efter behandlingsophør, var 1,4 % lavere end niveauerne før behandling.

Der foreligger ingen tilgængelige kliniske data om brug af nafarelinacetat til kontrolleret stimulering af ovariet hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom (PCOD), men der kan dog være en risiko for udtalt follikelstimulering.

Nafarelin indgift resulterer i en suppression af hypofyse-gonadesystemet. Inden for 4-8 uger efter behandlingens afslutning opnås igen normal funktion. Diagnostiske tests af hypofyse-gonade funktionen kan derfor give fejlagtige resultater under behandlingen og i indtil 4-8 uger efter behandlingens afslutning.

Nafarelin virker ovulationshæmmende. Ved mere end 2 glemte doser kan ovulation indtræffe. Ikke hormonel antikonception anbefales under behandling med præparatet. Hvis en patient bliver gravid under behandlingen, skal Synarela seponeres, og patienten skal informeres om den potentielle risiko for fosterskade og/eller for spontan abort. Da der er en risiko for abort hos patientgruppen, er kausal sammenhæng med nafarelinacetat usikker.

Som for andre lægemidler, som tilhører denne gruppe, er ovariecyster set indenfor de første to måneder af behandling med nafarelinacetat. Disse ovariecyster blev fortrinsvist set hos patienter med polycystisk ovarie-syndrom. Generelt forsvandt disse spontant efter 4-6 ugers behandling, men i nogle tilfælde var det nødvendigt at seponere behandlingen og/eller foretage kirurgisk intervention.

Ovulationsinduktion bør foregå under tæt medicinsk overvågning. Som med andre GnRH-agonister er der rapporteret om ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) i forbindelse med anvendelsen af nafarelin i kombination med gonadotropin. Patienter, der er i behandling for kontrolleret ovariestimulation forud for in-vitro-fertilisering, skal overvåges nøje. Hvis der opstår tegn på OHSS, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.8). Stimulationscyklus bør også kontrolleres omhyggeligt for at finde de patienter, der har risiko for at udvikle OHSS. HCG skal om nødvendigt udelades.

Der er en forøget risiko for incident depression (som kan være alvorlig) hos patienter i behandling med GnRH agonister som nafarelin. Som følge heraf skal patienter informeres, og hvis symptomer forekommer, skal passende behandling foretages.

Hvis der samtidig skal anvendes næsespray mod næseforstoppelse anbefales det at en sådan næsespray anvendes mindst 30 minutter efter en Synarela dosis (se pkt. 4.5).

Det anbefales desuden, at gentage dosis, hvis der nyses under eller lige efter administrationen af Synarela, da det kan nedsætte absorptionen af nafarelinacetat.

Synarela indeholder konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid. Langvarig anvendelse kan medføre ødem af næseslimhinden. Hvis der er en mistanke om vedvarende ødem af næseslimhinden, bør der vælges et lægemiddel til nasal anvendelse uden konserveringsmiddel, hvis det er muligt. Hvis sådanne næsespray ikke er tilgængelige, bør andre formuleringer af lægemidlet overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser. Der forventes dog ikke interaktioner med andre lægemidler, da nafarelinacetat er et peptid, som nedbrydes primært via peptidase og ikke via cytokrom P-450 enzymer, og lægemidlet er ca. 80 % bundet til plasmaproteiner ved 4 ºC.

Rhinitis hæmmer ikke den nasale absorption af nafarelin. Brug af dekongestanten oxymetazolin hydrochlorid hos patienter med helårsrhinitis 30 minutter inden administration af nafarelin nedsætter absorptionen af nafarelin i næsen betydeligt (et fald på 39 % i AUC-8 timer og på 49 % i Cmax) sammenlignet med absorptionen opnået hos patienter med normal næseslimhinde. Samtidig anvendelse med dekongestanter bør frarådes hos patienter som får nafarelin (se pkt. 4.4.).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:
Må ikke anvendes. Graviditet bør udelukkes inden behandlingen påbegyndes.
Det er ikke klinisk bevis for sikker brug af nafarelin under graviditet.
I reproduktionsforsøg med nafarelinacetat hos rotter er der påvist føtal toksicitet ved doser 10 gange den intranasale dosis til mennesker. Ingen lignende toksicitet blev set hos mus eller kaniner (se pkt. 5.3). Nafarelinacetat kan medføre fosterskader, når den anvendes til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). Nafarelinacetat er derfor kontraindiceret under graviditet. (se pkt. 4.3).

Amning:
Det vides ikke, om nafarelinacetat udskilles i modermælk. Amning er kontraindiceret, da nafarelinacetats virkning på det ammende barn ikke er fastslået (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.
Ingen kendte virkninger.

4.8 Bivirkninger

Indledende behandling med nafarelin kan medføre forbigående forværring af endometriose og andre symptomer på forstyrrelser i østrogenbalancen. Kronisk behandling kan inducere menopausal tilstand.

Bivirkningerne forekommer hos op til 70-80 % af patienterne.

Der er set symptomer, der tyder på overfølsomhed over for præparatet, såsom brystsmerter, pruritus, udslæt, åndenød og nældefeber.

Følgende bivirkninger er set og rapporteret hos 282 patienter under behandling med nafarelinacetat med de følgende frekvenser: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Immunsystemet Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Overfølsomhed (brystsmerter, dyspnø, pruritus, udslæt, nældefeber).
Det endokrine system Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Østrogenmangel.
Metabolisme og ernæring Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Vægtøgning. Vægttab.
Psykiske forstyrrelser Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Stemningslabilitet, nedsat libido. Depression, søvnløshed, øget libido.
Nervesystemet Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Hovedpine. Paræstesi.
Øjne Sjælden – meget sjælden (<1/1000)	Synsforstyrrelser.
Vaskulære sygdomme Meget almindelig (<1/10) Almindelig (<1/100 til <1/10)	Hedeture. Hypotension, hypertension.
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig (>1/10) Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	Rhinitis. Åndenød.
Hud og subkutane væv Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	Akne, seboré. Hirsutisme. Alopeci, kløe, udslæt, urticaria.
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig (≥1/10) Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100) Sjælden – meget sjælden (<1/1000	 Myalgi. Artralgi. Gigtlignende smerter.
Det reproduktive system og mammae Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	 Brystatrofi, vaginal tørhed. Kunstig menopause, forbigående forværring af endometriose, livmoderblødning. Brystsmerter, brystforstørrelse, ovarie cyster.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Ovarielt overstimuleringssyndrom.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig (≥1/10)	Ødem.
Undersøgelser Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Nedsat knogledensitet.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke set bivirkninger hos dyr efter subkutan administration af op til 60 gange den anbefalede dosis til mennesker (beregnet som mcg/kg). Oralt administreret nafarelin undergår enzymatisk nedbrydning i mave-tarmkanalen og er derfor inaktiv.

Behandling af overdosering bør være symptomatisk og understøttende

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Gonadotropin-releasing hormoner. ATC-kode: H 01 CA 02.

Nafarelin er en potent GnRH-analog (agonist). Administreret som enkelt dosis, stimulerer nafarelin frigivelsen af hypofysegonadotropiner, luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH) med heraf følgende stigning i steroidgenesen i ovarier og testikler. Ved behandlingsstart kan der forekomme forbigående forværring af endometriose symptomer. Ved gentagne doseringer reduceres dette respons på stimulering gradvist. Indenfor 3 til 4 uger fører den daglige administration til nedsat sekretion af hypofysegonadotropiner og/eller sekretion af gonadotropiner med lavere biologisk aktivitet med efterfølgende suppression af den gonadale steroidgenese.

Som følge heraf induceres en menopausetilstand. Den sekundære seksuelle udvikling standses, og lineær vækst og skeletal modning nedsættes.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nafarelin absorberes hurtigt systemisk efter intranasal administration. Maksimal plasmakoncentration nås inden for 20 minutter efter en dosering på 400 mikrogram. Plasmahalveringstid er cirka 4 timer hos voksne og 2,6 timer hos børn.

Biotilgængeligheden af den intranasale dosis er i gennemsnit 2,8 % (fra 1,2 % til 5,6 %). Dosering 2 gange daglig med 200 eller 400 mikrogram nafarelin hos 18 raske kvinder i 22 dage førte ikke til signifikant akkumulering af lægemidlet.

Når nasale detumescerende midler anvendes 30 minutter før administration af nafarelin, bliver absorptionen af nafarelin nedsat.

In vitro-forsøg, hvor humant plasma fra voksne blev anvendt, viste at 78 % til 84 % af nafarelin er bundet til plasmaprotein, primært albuminfraktionen.

Hos 3 forsøgspersoner, som fik ^{14}C-nafarelin subkutant, blev 44 % til 56 % og 19 % til 44 % af radioaktiviteten genfundet i henholdsvis urinen og afføringen. Cirka 3 % af dosis udskilles i urinen som uændret nafarelin. Den samlede genfindelse af den administrerede dosis var i gennemsnit 83 %. Der er identificeret 6 metabolitter, dog er deres biologiske virkning ikke fastlagt.

Total clearance er 0,7-1,4 ml/min/kg og fordelingsvolumen er 0,2-0,5 l/kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Skadelige effekter er ikke observeret i kliniske studier, men i karcinogenicitetsstudier med mus og rotter sås tumorer i forskellige endokrine organer ved dosisniveauer 1,3-63 gange højere end den kliniske dosis. Aber, der blev behandlet med høje doser af nafarelin i et år (svarende til HED på 32 µg/kg/dag eller 1600 µg/dag hos personer, der vejer 50 kg), udviklede ikke nogen tumorer eller proliferative forandringer. Der er ingen tegn på at GnRH analoger kan inducere tumorgenese hos mennesker.

Forsøg udført på bakteriekulturer og cellekulturer fra pattedyr har ikke vist mutagent potentiale for nafarelin.

Reproduktionsforsøg med rotter af begge køn har vist, at suppression af fertilitet var total reversibel ved behandlingsophør efter kontinuerlig administration i op til 6 måneder.

Ved intramuskulær administration til rotter på 6. til 15. dag af drægtighedsperioden ved doser på 0,4, 1,6 og 6,4 mikrogram/kg/day (0,6, 2,5 og 10 gange den intranasale humane dosis), havde 4 ud af 80 af fostrene i den højeste dosisgruppe alvorlige føtale abnormiteter, hvilket ikke blev set i gentagne forsøg med rotter. Desuden kunne forsøg med mus og kaniner ikke påvise en stigning i føtale abnormiteter. Hos rotter var der en dosisrelateret stigning i føtal mortalitet og et fald i fostervægt ved den højeste dosis (svarende til HED på 1.0 µg/kg eller 50 µg/dag hos personer, der vejer 50 kg). Virkningen på føtal mortalitet hos rotter er en logisk konsekvens af ændringer i hormonniveauet, som dette lægemiddel fremkalder hos denne dyreart.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sorbitol (E420)
Eddikesyre, koncentreret
Benzalkoniumchlorid
Vand, renset
Saltsyre eller natriumhydroxid (til pH justering)

6.2 Uforligeligheder
Ingen.

6.3 Opbevaringstid
2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Må ikke opbevares over 25 °C. Opbevares stående.
Må ikke fryses. Opbevares i ydre karton.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser
PVC overtrukket glasflaske med pumpeanordning og polypropylen snap-on hætte.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering
For at sikre at den korrekte dosis af medicin afgives, er det vigtigt, at pumpespidsen rengøres efter klargøring (tidspunktet hvor sprayflasken tages i brug første gang). Pumpespidsen bør derefter rengøres før og efter hver brug for at undgå, at spidsen stopper til (se pkt. 4.2).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
13530

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
28. juni 1990

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
24. januar 2023