

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synarel 200 microgramos solución para pulverización nasal

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución acuosa tamponada contiene 2 mg de nafarelina base.

Cada pulverización libera 100 microlitros de solución acuosa que contiene acetato de nafarelina equivalente a 200 microgramos de nafarelina base.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada pulverización contiene 0,01 mg de cloruro de benzalconio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Endometriosis de localización genital y extragenital (del estadio I al estadio IV).

- Programas de estimulación ovárica controlada, previos a la fertilización in vitro, bajo la supervisión de un especialista.

### 4.2. Posología y forma de administración

Synarel se debe administrar únicamente por vía nasal.

Se debe cebar la bomba antes de usar Synarel por primera vez.

La administración se hará con la cabeza ligeramente inclinada hacia delante, introduciendo el extremo del pulverizador en un orificio nasal y dirigiéndolo hacia la parte posterior y externa de la nariz. Se cerrará el otro orificio nasal con el dedo y a continuación, se presionará el pulverizador de forma rápida y firme una sola vez, haciendo una inspiración suave al mismo tiempo. Se retirará el pulverizador y se inclinará la cabeza hacia atrás unos segundos para que el líquido pase a la parte posterior de la nariz. En caso de ser necesaria una segunda pulverización se esperarán 30 segundos. Para condiciones de limpieza del pulverizador ver sección 6.6.

Si la paciente estornuda durante o inmediatamente después de la administración de Synarel la absorción del fármaco puede verse afectada. En tal caso se aconseja repetir la administración.

Es conveniente informar a las pacientes de que la utilización de un frasco durante más de 30 días de tratamiento (cuando se administran 400 microgramos/día) o de 15 días (cuando se administran 800 microgramos/día), puede conllevar una liberación de cantidades insuficientes del fármaco (Ver sección 6.5).

### Endometriosis

*Uso en adultos:* Synarel se emplea en el tratamiento de la endometriosis con el fin de inducir la

desensibilización hipofisaria crónica, dando lugar a un estado menopáusico que se mantiene durante varios meses.

El tratamiento debe iniciarse entre el día 2 y 4 del ciclo menstrual.

La dosis diaria recomendada es de 400 microgramos repartida en dos tomas, a razón de una pulverización (equivalente a 200 microgramos de nafarelina) en una fosa nasal por la mañana y otra pulverización en la otra fosa nasal por la noche.

En ciertas pacientes la dosis diaria de 400 microgramos puede ser insuficiente para obtener la amenorrea. En estas pacientes, si los síntomas de la endometriosis persisten, la dosis puede aumentarse a 800 microgramos al día. La dosis de 800 microgramos se administra como una pulverización en cada fosa nasal por la mañana (un total de dos pulverizaciones) repitiéndose de igual manera por la noche. En todos los casos, es indispensable respetar la administración de dos veces al día.

La duración recomendada del tratamiento es de 6 meses. No puede recomendarse un tratamiento adicional ya que en los ensayos clínicos realizados la mayoría de las mujeres sólo recibieron tratamiento de hasta 6 meses de duración (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

*Uso en niños y adolescentes:* Puesto que la experiencia clínica relativa al tratamiento de la endometriosis se limita a mujeres de 18 años o mayores, su uso en este grupo de edad está desaconsejado.

#### Estimulación ovárica controlada previa a la fertilización in vitro

En el empleo de Synarel asociado a la estimulación ovárica controlada previa a la fertilización in vitro, debe instaurarse un tratamiento de larga duración.

El tratamiento debe iniciarse en la fase folicular temprana (día 2 del ciclo ovárico) o en la fase luteínica media (normalmente en el día 21 del ciclo).

La dosis diaria recomendada es de 400 microgramos dos veces al día (800 microgramos/día), administrada en forma de una pulverización en cada fosa nasal por la mañana y una pulverización en cada fosa nasal por la noche.

Synarel se administra de forma continua a lo largo del período de estimulación gonadotrófica transitoria, de unos 10-15 días de duración (efecto rebote) y durante la fase de desensibilización hipofisaria. Se alcanza la regulación normalmente a las 4 semanas, cuando el nivel de estradiol y progesterona en suero es  $\leq 50$  pg/ml y  $\leq 1$  ng/ml, respectivamente.

Una vez alcanzada la regulación se inicia la estimulación ovárica controlada, con gonadotropinas tales como la gonadotropina menopáusica humana (hMG), que se añade a la terapia con Synarel, hasta que se alcanza un estadio apropiado de desarrollo folicular (normalmente 8-12 días). En ese momento, se comienza a administrar la gonadotropina coriónica humana (hCG) y se suspende el tratamiento con Synarel y hMG. Además, han de transcurrir como mínimo 3 días entre la suspensión del tratamiento con Synarel y la implantación del embrión fertilizado en la cavidad uterina (ver sección 4.6).

Si tras 12 semanas de tratamiento con Synarel no se obtiene la regulación, se recomienda suspender el tratamiento.

#### **Consejos importantes sobre el uso de Synarel**

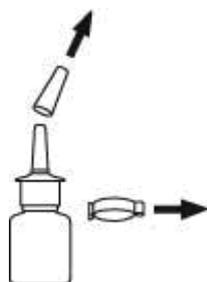
- La bomba debe producir una pulverización fina, que solo puede ocurrir mediante una acción de bombeo rápida y firme. Es normal ver algunas gotas de líquido más grandes dentro del

pulverizado. Sin embargo, si Synarel sale de la bomba como un chorro en lugar de una pulverización fina, Synarel puede no funcionar bien, y debe consultar con su farmacéutico.

- Asegúrese de limpiar el extremo del pulverizador antes y después de cada uso. Si no lo hace, puede que se obstruya el extremo del pulverizador y que no se libere la cantidad correcta recetada. Siempre coloque el cierre de seguridad y el tapón de plástico en el extremo del pulverizador tras su uso para evitar que se obstruya.
- La bomba está fabricada para administrar solo una cantidad determinada de medicamento, sin importar la fuerza con que se presione la bomba.
- No intente agrandar el orificio del extremo del pulverizador. Si el agujero se agranda, la bomba liberará una dosis incorrecta de Synarel.

**Antes de la primera utilización deben seguirse estas instrucciones:** Antes de la primera utilización de cada frasco de SYNAREL, es necesario cargar la bomba. Este paso sólo tiene que realizarse una vez, antes de que vaya a utilizar este medicamento por primera vez.

1. Quite y guarde el cierre de seguridad y el tapón para dejar al descubierto el pulverizador nasal. Sujete el frasco en posición vertical colocando 2 dedos en los salientes de la bomba y el pulgar en la base del frasco.

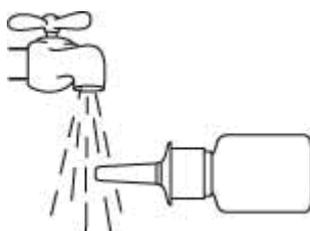


2. Cargue la bomba presionando con el pulgar hacia arriba varias veces firme y rápidamente hasta que salga el aire y aparezca una fina pulverización. Esto requiere de 5 a 7 presiones, manteniendo el envase con el extremo superior alejado de usted. No es necesario repetir esta operación con el uso posterior del medicamento, ya que se desperdiciaría el medicamento.



3. Limpie la boquilla de pulverización después de su utilización:

Mantenga la botella en posición horizontal y enjuague la boquilla de pulverización con agua tibia mientras la limpia con los dedos o un paño limpio durante 15 segundos.



**No limpie el extremo del pulverizador con un objeto punzante.** Esto puede causar que se libere una cantidad incorrecta. No separe la bomba del frasco, ya que esto liberará la presión

de pulverización.

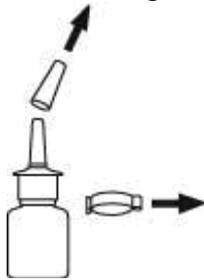
Seque el extremo del pulverizador con un con un paño suave y limpio o con un pañuelo de papel.

### Utilización del pulverizador:

1. Suéñese la nariz suavemente para limpiar sus orificios nasales.

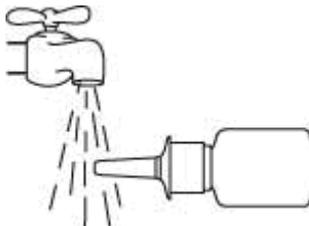


2. Quite el cierre de seguridad y el tapón del envase para dejar al descubierto el pulverizador nasal. Mantenga la botella como se muestra previamente.



3. Limpie el extremo del pulverizador nasal.

Sujete el frasco en posición horizontal y enjuague el extremo del pulverizador con agua templada limpiándolo con el dedo o con un paño suave (figura 3) durante 15 segundos.



**No limpie el extremo del pulverizador con un objeto punzante.** Esto puede causar que se libere una cantidad incorrecta. No separe la bomba del frasco, ya que esto liberará la presión de pulverización.

Seque el extremo del pulverizador con un con un paño suave y limpio o con un pañuelo de papel.

4. Inclíne ligeramente la cabeza hacia delante. Introduzca el extremo del pulverizador en un orificio nasal, dirigiéndolo hacia la parte posterior y externa de la nariz. Cierre el otro orificio nasal con el dedo.



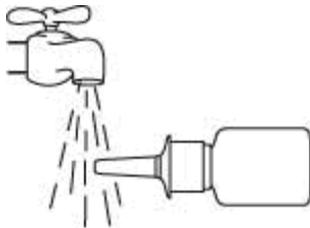
5. Presione el pulverizador de forma rápida y firme **una sola vez**, e inspire suavemente al mismo tiempo. Para pacientes que usan 4 pulverizaciones al día, Synarel debe ser ahora introducido en el otro orificio nasal.



6. Retire el pulverizador de la nariz. Incline la cabeza hacia atrás unos segundos para que el líquido pase a la parte posterior de la nariz.



7. Limpie el extremo del pulverizador nasal. Para ello, sujete el frasco en posición horizontal y enjuague el extremo del pulverizador con agua templada limpiándolo con el dedo o con un paño suave durante 15 segundos.

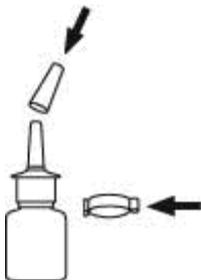


**No limpie el extremo del pulverizador con un objeto punzante.** Esto puede causar que se libere una cantidad incorrecta. No separe la bomba del frasco, ya que esto liberará la presión.

Seque el extremo del pulverizador con un paño suave y limpio o con un pañuelo de papel.

Limpie el extremo del pulverizador antes y después de cada uso para evitar que se obstruya el pulverizador, ya que si se obstruye, podría liberarse una cantidad incorrecta de medicamento.

8. Ponga la tapa y el cierre de seguridad del envase para cubrir el extremo del pulverizador. Esto es importante para evitar que el extremo del pulverizador se obstruya.



### 4.3. Contraindicaciones

Synarel no debe administrarse en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a los análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina natural (GnRH), a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Sangrados vaginales anormales de causa no determinada.
- Embarazo o posibilidad de embarazo durante el tratamiento (ver sección 4.6).
- Estar en período de lactancia (ver sección 4.6).
- Haber recibido tratamiento con nafarelina durante 6 meses (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La utilización regular de la nafarelina, a las dosis recomendadas, inhibe la ovulación. En caso de olvido de varias dosis, puede producirse la ovulación y, por tanto, la posibilidad de un embarazo. Se debe recomendar siempre el uso de métodos anticonceptivos de barrera no hormonales (ver sección 4.6). Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración del fármaco, y el paciente debe ser informado de los riesgos potenciales para el desarrollo fetal y/o aborto espontáneo. Dado el riesgo de aborto en la población de pacientes, la asociación causal del aborto espontáneo con nafarelina acetato es incierta.

Al igual que con otros agonistas de la GnRH, se han notificado casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) asociados con el uso de nafarelina en combinación con gonadotropina. Se debe controlar cuidadosamente a las pacientes que están siendo tratadas para la estimulación ovárica controlada antes de la fecundación *in vitro*. Si aparecen signos de SHO, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.8).

Como con otros agonistas de GnRH, se ha detectado la formación transitoria de quistes ováricos durante los dos primeros meses de tratamiento con Synarel. La mayoría de estos efectos, aunque no todos, ocurrieron en pacientes con enfermedad ovárica poliquística y son más frecuentes cuando se inicia el tratamiento con agonistas de la GnRH en la fase folicular del ciclo. Este aumento de los quistes tiende a desaparecer espontáneamente, generalmente alrededor de las 4 a 6 semanas de tratamiento, pero en algunos casos pueden requerir la interrupción del tratamiento con el fármaco y/o intervención quirúrgica.

Si después del período de tratamiento, se contempla un tratamiento adicional para la endometriosis y fibroides, se recomienda que se determine la densidad ósea antes de un retratamiento, para asegurar que los valores están dentro de los límites normales.

No hay datos sobre los cambios en la densidad mineral en niños. En adultos, después de 6 meses de tratamiento, la reducción del contenido mineral a nivel de la extremidad distal del radio y del segundo metacarpiano fue muy escasa, en caso de existir. Se produjo una reducción alrededor del 8,7% de la densidad del hueso trabecular vertebral y una reducción de la masa vertebral total del orden del 4,3%. Después de interrumpir el tratamiento, se observa una restauración sustancial del hueso. La masa ósea vertebral total, determinada por absorciometría fotónica dual (AFD), se redujo una media del 5,9% al final del tratamiento. La masa vertebral total media, reexaminada por AFD a los 6 meses después del tratamiento, fue del 1,4% por debajo de los niveles antes del tratamiento. Estos cambios son similares a los que ocurren durante el tratamiento con otros agonistas de la GnRH (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Si se usa Synarel para la estimulación ovárica controlada previa a la fertilización *in vitro*, el tratamiento debe suspenderse como mínimo tres días antes de implantar el embrión fertilizado en la cavidad uterina.

No se dispone de resultados clínicos sobre el empleo de Synarel en regímenes de inducción de la ovulación en pacientes con síndrome ovárico poliquístico, aunque se debe tener especial precaución debido al alto riesgo de incremento folicular excesivo.

La administración de nafarelina a las dosis terapéuticas entraña la inhibición del sistema hipófiso-gonadal. El funcionamiento normal del sistema se restablece normalmente durante las 4 a 8 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, las pruebas de exploración del eje hipófiso-gonadal efectuadas durante el tratamiento o durante este período de 4 a 8 semanas pueden ser erróneas.

Existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser grave) en pacientes sometidos a tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como nafarelina. Los pacientes deben ser informados y recibir tratamiento si se presentan síntomas de depresión.

Estornudar durante o inmediatamente después de la administración puede dificultar la absorción de nafarelina. Si el estornudo sucede durante la administración del fármaco, se recomienda repetir la administración de la dosis.

Si es necesario el uso de un descongestionante nasal durante el tratamiento con nafarelina, se recomienda su administración al menos 30 minutos después de la nafarelina (ver sección 4.5).

#### **Synarel contiene cloruro de benzalconio**

Este medicamento contiene 0,01 mg de cloruro de benzalconio en cada pulverización.

La utilización a largo plazo puede causar edema de la mucosa nasal.

El cloruro de benzalconio puede causar irritación o inflamación dentro de la nariz, especialmente cuando se usa durante un tratamiento a largo plazo.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos basados en las interacciones entre fármacos para acetato de nafarelina. Sin embargo, dado que nafarelina es un péptido que se degrada principalmente mediante la acción de las peptidasas y no a través del sistema enzimático del citocromo P450 y que a 4°C se encuentra unido a proteínas plasmáticas en un 80%, no es esperable que nafarelina dé lugar a interacciones con otros medicamentos.

La rinitis no parece modificar significativamente la absorción nasal de nafarelina. El uso de hidrocloreto de oximetazolina como descongestionante en sujetos con rinitis perenne, utilizado 30 minutos antes de la administración de nafarelina, reducen la extensión de la absorción nasal del acetato de nafarelina (39% de disminución en  $AUC_{0-8h}$ ; 49% de disminución en la  $C_{max}$ ) en comparación con la absorción en sujetos con la mucosa nasal normal. El uso concomitante de descongestionantes nasales debe ser desaconsejado en pacientes en tratamiento con nafarelina (sección 4.4).

### **4.6. Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Synarel en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. En ratas ha mostrado toxicidad fetal a una dosis 10 veces superior a la dosis intranasal en humanos. No se ha advertido dicha toxicidad en ratones y conejos (ver sección 5.3). El acetato de nafarelina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No debe utilizarse Synarel durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén tomando anticonceptivos (ver sección 4.3).

#### Lactancia

Se desconoce si el acetato de nafarelina se excreta con la leche materna. Dado que no se han determinado los efectos de acetato de nafarelina sobre el lactante, la lactancia materna está contraindicada en caso de tratamiento con Synarel.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Como es de esperar con este tipo de fármacos, las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con su mecanismo de acción y con la hipoestrogenia inducida. El tratamiento inicial con nafarelina puede producir una exacerbación transitoria de la endometriosis y de otros síntomas provocados por el desequilibrio estrogénico; el tratamiento crónico puede inducir un estado menopáusico.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación, se han notificado durante el tratamiento de 282 pacientes adultos tratados con nafarelina acetato ordenados siguiendo la convención para su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA            | Frecuencia      | Efectos adversos  |
|--|-----------------|---|
| Trastornos del sistema inmunológico                    | Frecuentes      | Hipersensibilidad al fármaco (dolor de pecho, disnea, prurito, erupción, urticaria) |
| Trastornos endocrinos                                  | Frecuentes      | Deficiencia de estrógenos   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición           | Muy frecuentes  | Aumento de peso   |
|  | Frecuentes      | Disminución de peso   |
| Trastornos psiquiátricos                               | Muy frecuentes  | Labilidad afectiva, disminución de la libido  |
|  | Frecuentes      | Depresión, insomnio, aumento de la libido   |
| Trastornos del sistema nervioso:                       | Muy frecuentes  | Cefalea   |
|  | Frecuentes      | Parestesia  |
|  | No conocida     | Migraña   |
| Trastornos oculares                                    | No conocida     | Visión borrosa  |
| Trastornos cardiacos                                   | No conocida     | Palpitaciones   |
| Trastornos vasculares                                  | Muy frecuentes  | Sofocos   |
|  | Frecuentes      | Hipertensión, hipotensión   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    | Muy frecuentes  | Rinitis   |
|  | Frecuentes      | Irritación de la mucosa nasal   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Muy frecuentes  | Acné, seborrea  |
|  | Frecuentes      | Hirsutismo  |
|  | Poco frecuentes | Alopecia  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes  | Mialgia   |
|  | Frecuentes      | Artralgia   |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        | Muy frecuentes  | Atrofia de la mama, sequedad vulvovaginal, disminución del tamaño de la mama        |
|  | Frecuentes      | Menopausia artificial, hemorragia uterina   |
|  | Poco frecuentes | Aumento del tamaño de la mama,  |

|   |                |   |
|---|----------------|---|
|   |                | quistes ováricos  |
|   | No conocida    | Síndrome de hiperestimulación ovárica   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Edema.  |
| Exploraciones complementarias                                     | Frecuentes     | Disminución en la densidad ósea   |
|   | Raras          | GOT sérica aumentadas, GPT sérica aumentadas, fosfatasa alcalina sérica elevada |

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación, se han notificado durante el tratamiento de 155 pacientes pediátricos tratados con nafarelina acetato ordenados siguiendo la convención para su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA                | Frecuencia      | Efectos adversos   |
|--|-----------------|--|
| Trastornos del sistema inmunológico                        | Frecuentes      | Hipersensibilidad al fármaco (dolor de pecho, disnea prurito, erupción, urticaria) |
| Trastornos psiquiátricos                                   | Frecuentes      | Labilidad afectiva   |
| <u>Trastornos vasculares</u>                               | Frecuentes      | Sofocos  |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | Frecuentes      | Rinitis  |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>       | Frecuentes      | Acné, hirsutismo, seborrea, olor corporal anormal.                                 |
|  | No conocida     | Aumento transitorio del vello púbico   |
| <u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>     | Muy frecuentes  | Agrandamiento de la mama   |
|  | Poco frecuentes | sangrado vaginal, sección vaginal  |

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de soporte.

En animales, la administración subcutánea de dosis de hasta 60 veces la dosis humana recomendada (expresada en microgramos/kg) no dio lugar a reacciones adversas. La administración oral de nafarelina está sujeta a degradación enzimática en el tracto gastrointestinal y es, por la tanto, inactiva.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas liberadoras de gonadotropinas: nafarelina  
Código ATC: H01CA02

La nafarelina es un potente agonista análogo a la hormona liberadora de gonadotropinas natural (GnRH).

Administrada a dosis únicas, la nafarelina estimula la secreción de gonadotropinas hipofisarias: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH), y como consecuencia produce una estimulación de la secreción de esteroides ováricos y testiculares.

Al principio del tratamiento puede producirse una exacerbación transitoria de los síntomas de la endometriosis. Tras la administración repetida, esta respuesta a la estimulación disminuye gradualmente.

Después de dosis múltiples durante 3 a 4 semanas, se observa una disminución de la secreción de gonadotropinas hipofisarias y/o una secreción de gonadotropinas de menor actividad biológica. Ello implica una disminución de la esteroidogénesis gonádica y por lo tanto, una inhibición del efecto de los esteroides gonadales sobre los tejidos diana.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La nafarelina, cuando se administra por vía oral, sufre una degradación enzimática a nivel del tracto gastrointestinal siendo, por lo tanto, inactiva y no absorbiéndose por vía oral.

En base a los estudios realizados con monos, nafarelina no se absorbe tras su administración oral.

La nafarelina se absorbe rápidamente después de su administración vía nasal. La concentración plasmática máxima se obtiene a los 20 minutos de la administración de una dosis de 400 microgramos, y la semivida plasmática es de aproximadamente 4 horas. La biodisponibilidad media de la dosis intranasal es del 2,8 % (de 1,2% a 5,6%). Tras administrar dosis de 200 microgramos o 400 microgramos dos veces al día a 18 mujeres sanas durante 22 días, no se produjo una acumulación significativa de nafarelina.

En estudios in vitro con plasma humano de adultos, se observó que entre el 78% y el 84% de la nafarelina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

En tres sujetos a los que se administró <sup>14</sup>C-nafarelina por vía subcutánea, se recuperó entre un 44% y un 56% de la dosis en la orina y entre un 19% y un 44% en las heces. Aproximadamente el 3% de la dosis de nafarelina aparece inalterada en la orina. La cantidad total recuperada de la dosis administrada fue de 83% de media. Se han identificado seis metabolitos, aunque no ha sido determinada su actividad biológica.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### *Carcinogénesis / Mutagénesis*

Al igual que ocurre con otros agonistas de la GnRH, la administración parenteral de dosis elevadas de nafarelina a roedores durante períodos prolongados de tiempo, indujo hiperplasia y neoplasia de los órganos endocrinos y de la hipófisis anterior (adenoma/carcinoma) en ratas y en ratones, y tumores de diversos tejidos (islotos pancreáticos, médula suprarrenal, testículos y ovarios) en ratas, sin que dieran lugar a metástasis.

En monos tratados con altas dosis de nafarelina durante un año, no se desarrollaron tumores o cambios proliferativos. La experiencia en humanos es limitada, pero no existe evidencia de una acción tumorigena de los análogos de la GnRH en el hombre.

Los estudios *in vitro* realizados con sistemas mamíferos y bacterianos no indicaron que la nafarelina tenga potencial mutagénico.

### Deterioro de la fertilidad

Los estudios de reproducción llevados a cabo con ratas de ambos sexos han demostrado que la supresión de la fertilidad revierte cuando se interrumpe el tratamiento tras su administración continuada durante 6 meses.

Tras administrar nafarelina por vía intramuscular a ratas en los días 6 a 15 de la gestación, a las dosis de 0.4, 1.6 y 6.4 microgramos/kg/día (0.6, 2.5 y 10.0 veces la dosis intranasal usada en humanos), se observó que 4 de los 80 fetos pertenecientes al grupo al que se administró la dosis más alta presentaron anomalías fetales mayores, que no volvieron a observarse en un estudio repetido en ratas. Por otra parte, estudios en ratón y conejo no han demostrado un aumento en la aparición de anomalías fetales. En ratas, al administrarse la dosis más alta, se observó un aumento en la mortalidad fetal y un descenso en el peso fetal dosis-dependientes. Estos efectos sobre la mortalidad fetal en ratas son consecuencia lógica de la alteración de los niveles hormonales provocados por la nafarelina en estas especies (ver sección 4.6).

Datos preclínicos sugieren que el cloruro de benzalconio puede producir un efecto ciliar tóxico, incluyendo inmovilidad irreversible, dependiente de la concentración y del tiempo de exposición, y puede producir cambios histopatológicos en la mucosa nasal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sorbitol (E-420), cloruro de benzalconio, ácido acético glacial y agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Período de validez**

Período de validez: 2 años

Plazo de validez una vez abierto el envase: 30 días.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase en posición vertical. No congelar. Conservar en el envase exterior para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Synarel se presenta en frascos con 60 dosis de solución para pulverización nasal de acetato de nafarelina (2 mg/ml como nafarelina base) y con una válvula pulverizadora. Cada dosis (una pulverización) equivale a 200 microgramos de nafarelina base.

El contenido del frasco es suficiente para 30 días de tratamiento cuando se administran 400 microgramos/día (dos pulverizaciones) y para 15 días de tratamiento cuando se administran 800 microgramos/día (cuatro pulverizaciones).

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Es necesario limpiar el extremo del pulverizador cada 3 ó 4 días para eliminar los depósitos nasales. Para asegurar la correcta dosificación del medicamento cuando es administrado, es importante que la boquilla de pulverización se limpie después de la preparación (tras el primer uso). La boquilla del spray debería ser limpiada antes y después de cada uso para evitar que la boquilla se obstruya (ver sección 4.2).

Ha de mantenerse el frasco en posición horizontal, una vez quitado el cierre de seguridad y el tapón, mientras se aclara el extremo del pulverizador con agua templada y se va limpiando con los dedos o con un paño suave y limpio. A continuación se ha de secar con un paño seco, colocando de nuevo el tapón y el cierre de seguridad.

No debe limpiarse el extremo del pulverizador con un objeto puntiagudo porque se podría dañar.

No se debe separar la bomba del frasco porque perdería la presión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer, S.L.  
Avda. de Europa, 20-B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)  
España

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Synarel 200 microgramos solución para pulverización nasal: 60.079

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

17 de mayo de 1996 / 30 de mayo de 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>