

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
*SYNAREL® nasal spray*

---

**1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SYNAREL®  
СИНАРЕЛ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-14140/16.08.09

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Разтвор, съдържащ 2 mg/ml nafarelin (като acetate) в бутилки, снабдени с дозаторна спрей помпа, която при еднократно впръскване освобождава 200 mcg nafarelin база.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Спрей за нос

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

Хормонално лечение на ендометриоза, включително облекчаване на болките и намаляване на ендометриозните лезии.

Употреба в програми за контролирана овариална стимулация преди *in vitro* оплождане, под надзор на специалист по инфертилитет.

**4.2. Дозиране и начин на приложение**

*Възрастни:* Synarel е предназначен само за интраназална употреба.

Опитът при лечение на ендометриозата е ограничен до жени на възраст 18 или повече години.

*Ендометриоза:* Употребата на Synarel при ендометриоза има за цел да предизвика хронична десензитизация на хипофизата, което води до състояние, подобно на менопауза, в продължение на много месеци.

Препоръчителната дневна доза Synarel е по 200 mcg два пъти дневно, която се прилага чрез едно впръскване (200 mcg nafarelin) в едната ноздра сутрин и едно впръскване в другата ноздра вечер (400 mcg/дневно). Лечението трябва да започне между втория и четвъртия ден на менструалния цикъл. Препоръчителната продължителност на лечението е шест месеца; препоръчва се само един 6-месечен курс. В клинични проучвания мнозинството от жените са лекувани със Synarel само до шест месеца.

*Контролирана овариална стимулация преди *in vitro* оплождане:* При употреба на Synarel за контролирана овариална стимулация преди *in vitro* оплождане трябва да бъде прилаган дългият протокол, при който прилагането на Synarel продължава през периода на преходна гонадотропинова стимулация, продължаваща 10-15 дни ("flare effect") до десензитизация на хипофизата (потискане, down-regulation). Състоянието на down-regulation може да бъде определено като серумен естрадиол  $\leq 50$  pg/ml и серумен прогестерон  $\leq 1$  ng/ml, а мнозинството от пациентите достигат това състояние в рамките на 4 седмици.



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### SYNAREL® nasal spray

Препоръчителната дневна доза Synarel е два пъти дневно по 400 mcg, която се прилага чрез едно впръскване във всяка ноздра сутрин и едно впръскване във всяка ноздра вечер (800 mcg/дневно).

След постигане на down-regulation се започва контролирана овариална стимулация с гонадотропини, напр. hMG, а Synarel продължава да се дава в същата доза до прилагане на hCG в момента на узряване на фоликулите (обичайно още 8-12 дни).

Ако при пациента не се постигне down-regulation в рамките на 12 седмици след започване на лечение със Synarel се препоръчва спиране на лечението и цикълът се отменя.

Лечението може да бъде започнато или в ранната фоликуларна фаза (ден 2) или в средата на лутеалната фаза (обичайно на 21<sup>ия</sup> ден).

Ако едновременно с приложението на nafarelin се наложи употреба на назален деконгестант, се препоръчва назалният деконгестант да бъде прилаган минимум 30 минути след впръскване на nafarelin.

Кихането по време на или непосредствено след приложение може да наруши абсорбцията на Synarel. Ако кихането съвпадне с момента на приложение, може да се препоръча повтаряне на дозата.

Бутилките съдържат 30 или 60 дози и не трябва да се използват за приложение на по-голям брой дози. Бутилката, съдържаща 60 единични дози, е достатъчна за 30-дневно лечение при доза от 400 mcg (2 впръсквания) дневно и за 15-дневно лечение при доза от 800 mcg (4 впръсквания) дневно.

Бутилката, съдържаща 30 дози, е достатъчна за 15-дневно лечение при доза от 400 mcg (2 впръсквания) дневно и 7-дневно лечение при доза от 800 mcg (4 впръсквания) дневно. Следователно, пациентите трябва да бъдат предупредени, че използването след този срок може да доведе до освобождаване на недостатъчно количество nafarelin.

#### 4.3. Противопоказания

По време на 6-месечно лечение с nafarelin настъпва малка загуба на трабекуларна костна плътност. Въпреки че тази загуба е обратима в рамките на 6 месеца след спиране на лечението, липсват данни за степента на загуба на костно вещество при повторни курсове. Повторното лечение със Synarel или употребата за период, по-дълъг от 6 месеца, следователно, не се препоръчва. (вж. раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции – “Промени в костната плътност”).

Synarel не трябва да бъде прилаган при:

- свръхчувствителност към GnRH, GnRH аналози с агонистично действие или някое от помощните вещества в Synarel;
- неуточнено вагинално кървене;
- бременни или вероятност за забременяване по време на употреба на Synarel (вж. раздел 4.6. Бременност и кърмене);
- кърмене.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При редовна употреба в препоръчаните дози nafarelin инхибира овулацията. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да използват нехормонални, бариерни методи на контрацепция. При пропускане на дози може да настъпи непредвидена овулация и възможност за забременяване. Ако пациентката забременее по време на лечение, приложението на лекарството трябва да бъде прекратено, а тя трябва да бъде предупредена за по-високия риск



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### SYNAREL® nasal spray

за развитието на плода. NB: Лечението със Synarel трябва да бъде спряно поне 3 дни преди имплантация на оплодени ембриони в кухината на матката.

Както и при други лекарства от същия клас, има съобщения за поява на овариални кисти през първите два месеца лечение със Synarel. Много, но не и всички, от тези явления са настъпили при пациенти с поликистоза на яйчниците. Тези кистозни разраствания могат да претърпят спонтанно обратно развитие, обикновено в рамките на четири- до шест-седмично лечение, но в някои случаи могат да наложат прекратяване на лечението и/или хирургична намеса.

*Контролирана овариална стимулация преди in vitro оплождане:* Преходното образуване на яйчникови кисти е добре познато усложнение при употреба на агонисти на GnRH. Тези кисти показват тенденция към спонтанна регресия след няколко седмици и са по-чести, когато приложението на GnRH-агонисти започне във фоликуларната фаза на цикъла.

Липсват клинични данни за употребата на Synarel в режими за индукция на овулацията, включващи пациенти с поликистичен овариален синдром. Препоръчва се повишено внимание при тази категория пациенти, тъй като те са с по-висок риск от прекомерно мобилизиране на фоликули при подлагане на режими за индукция на овулацията.

Приложението на nafarelin в терапевтични дози води до потискане на оста хипофиза-гонади. Нормалната функция обикновено се възстановява в рамките на 8 седмици след прекратяване на лечението. Следователно, диагностичните тестове на хипофизно-гонадната функция, проведени по време на лечението и до 8 седмици след прекратяване на лечението с nafarelin, могат да бъдат подвеждащи.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не би могло да се очаква, че nafarelin ще участва във фармакокинетични лекарствени взаимодействия, тъй като разграждането на лекарственото вещество се осъществява главно под действието на пептидази, а не на цитохром P-450 ензими. Освен това, тъй като nafarelin се свързва само в около 80% с плазмените протеини (албумин), не би трябвало да настъпват лекарствени взаимодействия на ниво белтъчно свързване.

Ринитът не нарушава назалната абсорбция на nafarelin. Назални деконгестанти, приложени 30 минути преди приложение на nafarelin, намаляват абсорбцията.

#### 4.6. Бременност и кърмене

След интрамускулно приложение на 6-и до 15-и ден от бременността при плъхове в дози 0.4, 1.6 и 6.4 mcg/kg/дневно (0.6, 2.5 и 10.0 пъти интраназалната доза при човека, равна на 400 mcg дневно) 4/80 фетуси от групата с най-високата доза са имали големи фетални аномалии, каквито не са наблюдавани в повторно проучване при плъхове. Нещо повече, проучвания при мишки и зайци не са показали нарастване на фетални аномалии. При плъхове е установено дозо-зависимо нарастване на феталната смъртност и намаляване на феталното тегло при най-високата доза. Тези ефекти върху феталната смъртност при плъхове са логично последствие от промените в хормоналните нива, предизвикани от nafarelin при този животински вид.

Употребата на nafarelin по време на бременност при човека не е проучена.

Следователно, Synarel не трябва да бъде прилаган по време на бременност или при предполагаема бременност. Преди започване на лечението със Synarel трябва да се изключи бременност. При забременяване по време на лечението приложението на лекарството трябва да бъде прекратено, а пациентката трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за развитието на плода.



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*SYNAREL® nasal spray*

*Контролирана овариална стимулация преди in vitro оплождане:* Преди започване на лечение със Synarel е необходимо да се изключи бременност, а лечението трябва да бъде спряно в деня на приложение на hCG. По време на употреба на Synarel е необходимо да се прилагат бариерни методи на контрацепция.

Не е известно дали или до каква степен nafarelin се екскретира в майчиното мляко. Ефектите, ако изобщо има такива, върху кърмачето не са установени и следователно, Synarel не трябва да бъде употребяван при кърмачки.

### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма.

### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

При около 0.2% от възрастните пациенти възникват оплаквания, предполагащи лекарствена свръхчувствителност, като недостиг на въздух, болка в гърдите, уртикария, обрив и сърбеж.

Както може да се очаква от лекарство, понижаващо нивата на серумния естрадиол до тези при менопауза, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са тези, свързани с хипоестрогенизъм.

В контролирани проучвания с nafarelin 400 mcg/дневно най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са изброени според честотата в низходящ ред: горещи вълни, промени в либидото, сухота на влагалището, главоболие, емоционална лабилност, акне, миалгия, намаление на размера на млечните жлези и дразнене на лигавицата на носа.

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за депресия, парестезия, алоpecia, мигрена, палпитации, замъглено виждане. При употреба на лекарство, понижаващо серумните нива на естрадиола до постменопаузални нива емоционалната лабилност и депресията са очаквани прояви.

*Промени в костната плътност:* След шестмесечно лечение със Synarel е настъпило намаление на костната плътност на спонгиозата на прешлените и на общата вертебрална маса средно със съответно около 9% и 4%. Минимално до липсващо е било намалението на минералното съдържание на компактата на дисталната част на лъчевата кост и на втората метакарпална кост. След приключване на лечението е настъпило значително възстановяване на костното вещество. В края на лечението общата вертебрална костна маса, измерена с дву-фотонна абсорбциометрия (DPA), е намалела средно с около 6%. Средната обща вертебрална маса, изследвана повторно с DPA шест месеца след завършване на лечението, е била с 1.4% под съответните стойности преди лечението. Тези промени са подобни на настъпващите по време на лечение с други GnRH агонисти.

*Лабораторни показатели:* Рядко може да настъпи повишение на SGOT/SGPT и серумната алкална фосфатаза, което е обратимо след прекратяване на лечението.

### 4.9. Предозиране

При животни подкожното приложение на дози до 60 пъти по-високи от препоръчаните при човека (в mcg/kg) не са имали неблагоприятни ефекти. Перорално приложеният nafarelin се подлага на ензимно разграждане в гастро-интестиналния тракт и следователно е неактивен. Понастоящем липсва клиничен опит с предозиране на nafarelin.

Проучвания при маймуни показват, че nafarelin не се абсорбира след перорално приложение.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Nafarelin е мощен агонистичен аналог на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH). Приложен в еднократна доза, nafarelin стимулира освобождаването на хирпофизните гонадотропини LH и FSH с последващо повишаване на овариалната и тестикуларна стероидогенеза. При многократно приложение този отговор към стимулацията постепенно отслабва. В рамките на 3 до 4 седмици ежедневното приложение води до понижаване на хипофизната секреция на гонадотропини и/или секреция на гонадотропини с намалена биологична активност. Настъпва последователно потискане на гонадната стероидогенеза и инхибиране на тези функции в тъканите, чиято поддръжка зависи от гонадната стероидогенеза.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Nafarelin се абсорбира бързо в кръвообращението след интраназално приложение. Максимална плазмена концентрация се достига 20 минути след приложението, а времето на плазмения полуживот е приблизително 4 часа. Бионаличността на интраназалната доза е средно 2.8% (между 1.2 и 5.6%).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

*Карциногенеза/мутагенеза:* Както и при други GnRH агонисти, nafarelin, приложен парентерално във високи дози на лабораторни гризачи за дълги периоди, е предизвикал хиперплазия и неоплазия на ендокринни органи, включително на предния дял на хипофизата (аденом/карцином) както при мишки, така и при плъхове; тумори на панкреасните островчета, сърцевината на надбъбречната жлеза, тестисите и яйчиците са били наблюдавани само в дългосрочни проучвания при плъхове. Не са били наблюдавани метастази при тези тумори. Маймуни, лекувани с високи дози nafarelin в продължение на една година, не са развили тумори или пролиферативни промени. Опитът при човека е ограничен, но липсват данни за туморогенеза на аналозите на GnRH при човека.

In vitro проучвания, проведени с бактериални култури и клетъчни култури от бозайници, не показват наличие на мутагенен потенциал на nafarelin.

*Нарушение на фертилитета:* Репродуктивни проучвания при плъхове от двата пола са показали пълна обратимост на потиснатия фертилитет при прекратяване на лечението след приложение с продължителност до шест месеца.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Sorbitol, benzalkonium chloride, glacial acetic acid и purified water  
Sodium hydroxide или hydrochloric acid за корекция на pH

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

### 6.3. Срок на годност

2 години



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
*SYNAREL<sup>®</sup> nasal spray*

---

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява във вертикално положение при температура под 25°C. Да се избягват високи температури над 30°C. Да се пази от светлина и замразяване.

**6.5. Вид на опаковката и съдържание**

Обвити в PVC стъклени бутилки с коничен вътрешен резервоар в основата и дозатор с алуминиева или пропиленова капачка, съдържащи 4 ml или 8 ml.

**6.6. Препоръки при употреба**

Няма.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent  
England CT13 9NJ

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

