

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SYNAREL

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Nafarelini acetat v množství odpovídajícím nafarelinum 2 mg v 1 ml (=10 sprejových dávek)

Pomocné látky: benzalkonium-chlorid

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok

Čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

SYNAREL je indikován k:

- hormonální terapii endometriózy, včetně potlačení bolesti a zmenšení endometriálních ložisek
- hormonální terapii symptomatických děložních myomů před plánovanou myomektomií nebo hysterektomií, včetně potlačení klinických příznaků a zmenšení velikosti dělohy a myomů
- terapii centrální formy pubertas praecox (gonadotropin-dependentní pubertas praecox) u dětí obou pohlaví
- kontrolované ovariální stimulaci před in vitro fertilizací

4.2 Dávkování a způsob podání

Po iniciaci dávkovače každé stisknutí uvolňuje 0,1 ml aerosolu s obsahem 0,2 mg nafarelinu.

Synarel se užívá v následujících dávkách:

Endometrióza:

Užívá se jedna sprayová dávka (0,2 mg nafarelinu) do jednoho nosního otvoru, dvakrát denně (celková denní dávka 0,4 mg). Nosní otvory se střídají. Léčení se zahajuje mezi druhým až čtvrtým dnem menstruačního cyklu.

V případě, že se nedostaví odpověď na léčbu, dávka se zdvojnásobuje: užívá se jedna sprayová dávka (0,2 mg nafarelinu) do obou nosních dírek dvakrát denně (celková denní dávka 0,8 mg nafarelinu). Léčba trvá šest měsíců.

Symptomatické děložní myomy před plánovanou myomektomií nebo hysterektomií:

Užívá se jedna sprayová dávka (0,2 mg nafarelinu) do jednoho nosního otvoru, dvakrát denně (celková denní dávka 0,4 mg). Nosní otvory se střídají. Léčba trvá tři měsíce.

Centrální forma pubertas praecox (gonadotropin-dependentní pubertas praecox):

Užívají se dvě sprayové dávky (0,4 mg nafarelinu) do každého nosního otvoru, dvakrát denně (celková denní dávka 1,6 mg). V případě, že se nedostaví odpověď na léčbu při dávce 1,6 mg denně,

dávka se může zvýšit na 3 sprayové dávky (0,6 mg nafarelinu) třikrát denně (celková denní dávka 1,8 mg nafarelinu denně). Nosní otvory se střídají. Léčba trvá do doby, kdy je žádoucí zahájení puberty.

Ovariální stimulace před in vitro fertilizací

Užívá se 1-2 sprayové dávky (0,2-0,4 mg nafarelinu) dvakrát denně, 1 sprayová dávka do jednoho nebo obou nosních otvorů ráno, 1 sprayová dávka do jednoho nebo obou nosních otvorů večer (celková denní dávka 0,4-0,8 mg). Léčba se zahajuje buď v časně folikulární fázi (druhý den cyklu) nebo ve střední luteální fázi (obvykle 21. den cyklu). Terapie by měla pokračovat do dosažení útlumu, pokud toho není dosaženo během 12 týdnů, léčba Synarelem by měla být přerušena.

Pokud je dosaženo útlumu, začne se současně se Synarelem podávat gonadotropin do doby dosažení vhodné fáze folikulárního vývoje, kdy se oba přípravky vysadí a podáním choriového gonadotropinu se indukuje ovulace

Způsob podání

Pacientka mírně předkloní hlavu, zavede zakončení sprejového dávkovače do nosní dírky a stiskne tlačítko, poté na chvíli zakloní hlavu. Mezi jednotlivými dávkami se ponechává časový odstup asi půl minuty.

4.3 Kontraindikace

SYNAREL je kontraindikován:

- při přecitlivělosti na některou složku přípravku, při přecitlivělosti na gonadotropin-releasing hormon (GnRH) nebo jeho agonisticky působící analoga;
- při krvácení z rodidel neznámého původu;
- v těhotenství nebo u žen, které by mohly otěhotnět;
- v období kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

V případě vynechání dávky může dojít k ovulaci a eventuálnímu otěhotnění. Patientky by proto měly být poučeny o nutnosti používat nehormonální antikoncepci. Jestliže pacientka v průběhu léčby otěhotní, užívání přípravku musí být přerušeno a pacientka musí být informována o možných rizicích pro vývoj plodu.

Podobně jako u ostatních léků této skupiny se mohou v průběhu prvních dvou měsíců léčby nafarelinem objevit ovariální cisty. Často, ale ne vždy, se cisty objevují u patientek se syndromem polycystických ovárií. Tyto cisty mohou spontánně vymizet, obvykle mezi čtvrtým až šestým týdnem léčby, v některých případech je však nutné přerušit léčbu nebo i chirurgické řešení.

Pokud se po ukončení léčby opět objeví příznaky endometriózy a uvažuje se o další léčbě nafarelinem, doporučuje se před znovuzahájením léčby změřit hustotu kostí a přesvědčit se, zda jsou hodnoty v mezích normy. Vzhledem k tomu, že údaje o bezpečnosti opakované léčby nejsou k dispozici, opakování léčby nelze doporučit.

Účinnost léčby endometriózy u žen mladších 18 let nebyla prokázána.

Pravidelné sledování pacientů s centrální formou pubertas praecox je nezbytné kvůli posouzení odpovědi pacienta na léčbu a jeho compliance, především během prvních 3-6 měsíců pro zjištění, zda suprese funkce systému hypofýza-ovária je rychlá.

Normální funkce systému hypofýza-ovária se zpravidla obnoví během 4 až 8 týdnů po ukončení léčby. Diagnostické testy funkce hypofýzy a ovárií během léčby nafarelinem a v období 4 až 8 týdnů po ukončení léčby mohou poskytovat nesprávné výsledky.

Jestliže je v průběhu léčby nutné podávání nosních kapek proti zduření nosní sliznice, smí se užít nejdříve za 30 minut po aplikaci SYNARELU.

Kýchání při nebo bezprostředně po užití přípravku může zabránit jeho vstřebání, v takovém případě je vhodné dávku opakovat.

Pokud přípravek v doporučených dávkách užívají děvčata s centrální formou pubertas praecox, může se v některých případech objevit krvácení ze spádu, většinou během 6 týdnů po zahájení léčby. Potom by krvácení mělo ustát.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce nejsou známy.

4.6 Těhotenství a kojení

Nafarelin nesmí být užit v těhotenství nebo při podezření na ně. Před zahájením léčby nafarelinem musí být těhotenství vyloučeno.

Není známo, zda nafarelin přechází do mateřského mléka. Protože nejsou k dispozici údaje o účincích nafarelinu na kojení, měl by být zvážena alternativní způsob výživy.

4.7. Účinky na schopnost řídit a ovlivňovat stroje

SYNAREL neovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Zahájení léčby nafarelinem může způsobit přechodné vzplanutí endometriózy a jiné příznaky estrogenní dysbalance, dlouhodobé podávání může indukovat stav podobný menopauze.

V přibližně 0,2% případů se u dospělých pacientů objevily příznaky přecitlivělosti jako dušnost, bolesti na hrudi, urticaria, rash a svědění.

V kontrolovaných studiích prováděných pro účely registrace s dávkami nafarelinu 0,4 mg/den, byly nejčastěji pozorovány nežádoucí účinky způsobené nedostatkem estrogenu včetně změn libida, emoční lability, bolestí hlavy, návalů horka, nespavosti, suchosti pochvy, androgenní nežádoucí účinky včetně akné, změn tělesné hmotnosti, zmenšení velikosti prsů, edémů, hirsutismu, myalgie, seborrhea a dále podráždění nosní sliznice.

V jiných klinických studiích na dospělých pacientech a během postmarketingového sledování byly též pozorovány alopecie, příznaky artrózy, deprese a parestázie. Mohou se objevit změny hodnot krevního tlaku.

V klinických studiích na 155 pediatrických pacientech léčených pro centrální formu pubertas praecox v průměru 32 měsíců a až po dobu 5 let se nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($\geq 3\%$ pacientů) většinou skládaly z epizod objevujících se během prvních 6 týdnů léčby jako výsledek přechodné stimulace osy hypofýza-ovaria nafarelinem: akné, tělesný zápach, emoční labilita, návaly horka, seborrhea, přechodné zvětšení prsů, přechodný nárůst pubického ochlupení, krvácení z pochvy a poševní dyskomfort.

Rovněž se objevily příznaky přecitlivělosti jako bolesti na hrudi, dušnost, svědění, rash a urticaria. Byla též hlášena rýma.

Změny v hustotě kostí

Údaje o změnách kostní hustoty u dětí nejsou k dispozici. U dospělých se po 6 měsících podávání nafarelinu objevilo velmi mírné snížení obsahu minerálů v distálním radiu a druhém metacarpu. Bylo pozorováno snížení trabekulární kostní hustoty obratlů a celkové hmoty obratlů, v průměru o 8,7%, resp. 4,3%. V období po vysazení přípravku došlo k prakticky úplné obnově kostní hmoty. Celková

kostní hmota obratle, měřená duální fotonovou absorpcí (DPA), poklesla na konci léčby v průměru o 5,9%. Průměrná celková hmota obratle, měřena DPA šest měsíců po ukončení léčby, byla o 1,4% nižší než před zahájením léčby.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování nebyly dosud popsány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: H01CA02 (nafarelin)

Nafarelin je silně agonisticky působící analog GnRH. Je-li podán jednorázově, stimuluje uvolňování hypofyzárních gonadotropinů, luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH), s následným zvýšením tvorby steroidních hormonů ve vaječnicích a varlatech. Na počátku terapie se mohou přechodně objevit příznaky endometriózy. Při opakovaném podávání stimulační působení nafarelinu postupně slábne. Denní podávání vede během tří až čtyř týdnů ke snížení sekrece hypofyzárních gonadotropinů a/nebo jsou secernovány gonadotropiny se sníženou biologickou účinností s následným potlačením tvorby steroidních pohlavních hormonů. Důsledkem je stav podobný menopauze. Vývoj sekundárních pohlavních znaků se zastavuje, podélný růst a zrání skeletu se zpomalují.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intranasálním podání je nafarelin rychle absorbován a přechází do oběhu. Po podání 0,4 mg dosáhne hladina v plasmě vrcholu za 20 minut, biologický poločas v plasmě je asi 4 hodiny u dospělého, 2,6 hodin u dětí. Biologická dostupnost po intranasálním podání je v průměru 2,8% (rozmezí od 1,2% do 5,6%). Podávání 0,2 mg až 0,4 mg nafarelinu dvakrát denně 18 zdravým ženám po dobu 22 dní nevedlo ke kumulaci léčivé látky.

Přípravky působící dekonesci nosní sliznice, podané 30 minut před aplikací nafarelinu, snižují jeho absorpci.

V in vitro studiích s krevní plasmou dospělého člověka bylo prokázáno, že 78% až 84% nafarelinu se váže na plazmatické bílkoviny, převážně na albuminovou frakci.

Po subkutánním podání ¹⁴C-nafarelinu třem subjektům, 44% až 56% celkové radioaktivity bylo vyloučeno močí, 19% až 44% stolicí. Zhruba 3% se objevily v moči jako nemetabolizovaný nafarelin. V průměru bylo zachyceno 83% podané dávky. Bylo identifikováno 6 metabolitů, jejich biologická aktivita nebyla zjišťována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Obdobně jako u jiných agonistů GnRH, dlouhodobé parenterální podávání vysokých dávek laboratorním zvířatům vyvolává hyperplazie a neoplazie endokrinních orgánů, včetně předního laloku hypofýzy (adenom/ karcinom) u myší a krys, nádory Langerhansových ostrůvků pankreatu, dřeně nadledvin, varlat a ovarií pouze u krys. Metastázy těchto nádorů nebyly pozorovány. Rok trvajícím podáváním vysokých dávek nafarelinu opicím nevyvolalo nádory ani proliferativní změny. Neexistuje důkaz kancerogenních účinků analogů GnRH na člověka.

Ve studiích prováděných na bakteriálních a savčích kulturách nebyly zjištěny mutagenní vlastnosti nafarelinu.

Reprodukční studie na potkanech obojího pohlaví prokázala plnou reverzibilitu potlačení fertility po ukončení léčby po kontinuálním podávání po dobu 6 měsíců.

Po intramuskulárním podání krysám 6. až 15. den březosti v dávkách 0,4, 1,6 a 6,4 mcg/kg/den (0,6-, 2,5- a 10-násobná intranasální lidská dávka), 4 z 80 plodů ve skupině s nejvyšší dávkou vykazovaly výrazné abnormality, které se však v opakované studii na potkanech nevyskytly.

Navíc, studie provedené na myších a králících nárůst abnormalit plodu neprokázaly.

U potkanů se projevila zvýšená fetální mortalita v závislosti na dávce a pokles váhy plodu po nejvyšší dávce.

Tyto efekty na fetální mortalitu u potkanů jsou logickým důsledkem změn hormonálních hladin způsobených přípravkem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol, benzalkonium-chlorid, kyselina octová 96%, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l, čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility nejsou dosud známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bílá skleněná lahvička potažená PVC, pumpa, nosní adaptér, pojistný kroužek, plastický chránič, papírový přířez, krabice.

Velikost balení 4 ml (30 dávek), 8 ml (60 dávek)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

K nosnímu podání

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/059/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13. 5. 1998 / 2.12.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

2.12.2009