

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synarel, neusspray 200 microgram per dosis

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Synarel neusspray bevat nafarelineacetaat, overeenkomend met 2 mg nafareline per ml en wordt geleverd in een flacon met 4 ml of 8 ml oplossing.

Per verstuiving wordt een dosis van 200 microgram nafareline toegediend.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,01 mg benzalkoniumchloride per verstuiving (0,1 mL per verstuiving) wat overeenkomt met 0,1 mg/mL.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Synarel neusspray is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Matige tot ernstige endometriose.

Synarel kan tevens worden toegepast bij de hormonale behandeling van leiomyomata uteri, ter verlichting van klinische symptomen en vermindering van het volume van de uterus en leiomyomata, echter uitsluitend als pre-operatieve behandeling tot een maximum behandelduur van drie maanden.

Synarel kan ook gebruikt worden voor downregulatie van de hypofyse vóór aanvang van de ovulatie-inductie door gonadotrofinen bij IVF om gecontroleerde ovariële stimulatie mogelijk te maken.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De neusspray wordt, mits correct toegediend, goed geabsorbeerd door het neusslijmvlies, ook als de patiënt verkouden is.

Bij verkoudheid is het aan te bevelen om de neus krachtig te snuiten alvorens Synarel toe te dienen. Niezen tijdens of kort na toediening van Synarel kan de absorptie verminderen. In dat geval dient de toediening te worden herhaald.

In klinisch onderzoek is slechts ervaring opgedaan bij patiënten van 18 jaar en ouder.

Om zeker te zijn van een voldoende dosis Synarel mag de 8 ml flacon maximaal 30 dagen (bij een dosering van 400 microgram per dag) of 15 dagen (bij een dosering van 800 microgram per dag) worden gebruikt. De 4 ml flacon mag maximaal 15 dagen (bij een dosering van 400 microgram per dag) of 7 dagen (bij een dosering van 800 microgram per dag) worden gebruikt.

Endometriose

De behandeling dient in de eerste vijf dagen van de cyclus te starten. De aanbevolen dosering bedraagt 400 microgram per 24 uur, verdeeld over twee doses. Per verstuiwing wordt een dosis van 200 microgram nafareline afgegeven. Toediening dient 's ochtends in het ene en 's avonds in het andere neusgat plaats te vinden. De aanbevolen duur van de therapie bedraagt zes maanden. Bij sommige patiënten kan 400 microgram nafareline per dag onvoldoende zijn om amenorroe te bewerkstelligen. Bij deze patiënten kan de dosering verhoogd worden tot 800 microgram per dag. Toediening dient in dat geval 's ochtends plaats te vinden in elk neusgat (totaal twee verstuiwingen), waarna dit 's avonds wordt herhaald.

Indien de symptomen van endometriose na de therapie opnieuw optreden en verdere behandeling met Synarel wordt overwogen, dan wordt aanbevolen de botdichtheid te meten voordat de hernieuwde behandeling wordt gestart. De gevonden waarden dienen binnen de normale grenzen te zijn.

Hergebruik van Synarel kan alleen worden overwogen in gevallen van ernstige endometriose, waarbij een jaar is verstreken tussen het einde van de vorige kuur en de start van de nieuwe kuur.

Omdat geen veiligheidsgegevens beschikbaar zijn kan een hernieuwde behandeling met Synarel echter niet worden aanbevolen.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van een continue toediening van Synarel.

Pre-operatieve behandeling van leiomyomata van de uterus

De aanbevolen dosering bij de pre-operatieve behandeling van leiomyomata uteri is 400 microgram per 24 uur, verdeeld over twee doses. Per verstuiwing wordt 200 microgram nafareline afgegeven. Toediening dient 's ochtends in het ene en 's avonds in het andere neusgat plaats te vinden. De aanbevolen duur van de therapie bedraagt drie maanden, waarna hysterectomie plaatsvindt.

Gecontroleerde ovariële stimulatie voor de in-vitrobevruchting

De aanbevolen dosering is 400 microgram (toediening dient 's ochtends in het ene en 's avonds in het andere neusgat plaats te vinden). In het lange protocol wordt Synarel toegediend tot, na een aanvankelijke gonadotrofine stimulatie of "flare up" (van 10-15 dagen), hypofysaire desensibilisatie of "down regulation" optreedt. De desensibilisatie is bereikt als de plasmaconcentraties van oestradiol \leq 50 ng/l en die van progesteron \leq 1 μ g/l bedragen. De meerderheid van de patiënten bereikt de desensibilisatie binnen vier weken. Voor sommige patiënten is een dosering van 800 microgram ('s ochtends en 's avonds in beide neusgaten) nodig om deze waarden te bereiken. Als de desensibilisatie bereikt is, begint men de gecontroleerde ovariële stimulatie met gonadotrofinen (bijv. hMG), terwijl Synarel verder gebruikt wordt tot op het ogenblik dat hCG toegediend wordt. Dit gebeurt gewoonlijk 8-12 dagen later, wanneer de follikels rijp zijn.

Synarel kan, behalve in lange protocollen, ook in zogenaamde korte protocollen gebruikt worden, waarbij gebruik wordt gemaakt van het "flare effect" van Synarel. Er is echter nog te weinig ervaring opgedaan met het gebruik van Synarel in korte protocollen om deze behandelingsmethode op werkzaamheid te kunnen toetsen.

De behandeling met het lange protocol mag gestart worden in de vroege folliculaire fase (dag 2) of in het midden van de luteale fase (gewoonlijk dag 21).

Controle van de behandeling, de oöcytentransfer en fertilisatietechnieken worden uitgevoerd volgens de normale procedure die in de betreffende kliniek als standaard gelden. Indien gewenst kan de luteale fase worden ondersteund met behulp van hCG of progesteron.

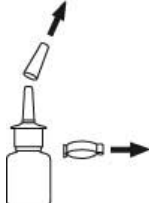

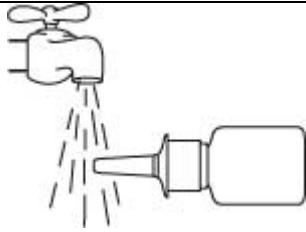
Belangrijke Tips voor het gebruik van Synarel

- De doseerpomp moet een fijne nevel produceren, dit kan alleen gebeuren door een snelle en stevige pompactie. Het is normaal om enkele grotere druppels vloeistof in de fijne nevel te zien. Als Synarel echter uit de pomp komt als een dunne straal vloeistof in plaats van een fijne nevel, kan Synarel mogelijk niet goed werken en moet de patiënt contact opnemen met een apotheker.

- Reinig de top van de doseerpomp na het klaarmaken van de flacon (op het moment van het eerste gebruik). Vervolgens moet de top van de doseerpomp worden gereinigd voor en na elk gebruik. Als u dit niet doet, kan dit leiden tot een verstopte top waardoor de patiënt mogelijk niet de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel krijgt die hem/haar is voorgeschreven. Breng steeds de veiligheidsclip en het beschermkapje aan op het neusstuk na elk gebruik om te voorkomen dat de top verstopt raakt.
- De doseerpomp is gemaakt om een bepaalde hoeveelheid medicatie af te geven, hoe hard u ook pompt.
- Probeer het kleine gaatje in de doseerpomp niet groter te maken. Als het gat groter wordt gemaakt, zal de pomp een verkeerde dosis Synarel vrijgeven.


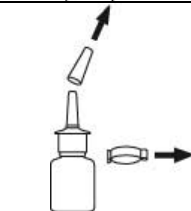
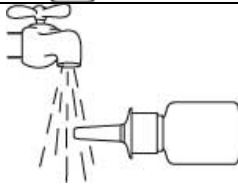



Het klaarmaken van de flacon

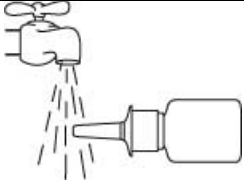
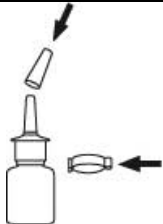
Dit hoeft slechts één keer (bij een nieuwe flacon) te worden gedaan.

<p>1. Haal de veiligheidsclip en het beschermkapje van de flacon en bewaar deze.</p>	
<p>2. Houd de flacon rechtopstaand vast, bij u vandaan, met twee vingers op de 'schouders' en de duim aan de onderkant van de flacon (zie figuur hiernaast). Houd de flacon rechtop en druk het pompje enkele keren snel en stevig in totdat een fijne nevel verschijnt (meestal na 5-7 keer drukken).</p> <p>Het is niet nodig dit voor iedere volgende toediening te herhalen. Als u dit voor ieder gebruik herhaalt, zal dit verspilling van uw medicijn veroorzaken.</p> <p>De flacon is nu klaar voor gebruik.</p>	
<p>3. Reinig de top van de doseerpomp na het klaarmaken van de flacon: Houd de flacon in een horizontale positie en spoel de top af met warm water, terwijl u deze met uw vinger of een zacht doekje gedurende 15 seconden schoonwrijft.</p> <p>Maak de doseerpomp niet schoon met een scherp voorwerp. Hierdoor kan een onjuiste dosis van de spray worden afgegeven. Verwijder de doseerpomp niet van de flacon, omdat hierdoor de druk afneemt.</p> <p>Droog de doseerpomp met een schoon zacht doekje of zakdoek.</p>	
<p>4. Voorkom dat u de verstuiving inademt.</p> <p>5. Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.</p> <p>6. Ook zwangere vrouwen dienen niet in aanraking te komen met Synarel neusspray.</p>	

Toedieningswijze

Bij de verstuiving dient de volgende instructie te worden gevolgd:

<p>1. De patiënt moet zijn neus snuiten voor de toediening.</p>	
<p>2. Haal de veiligheidsclip en het beschermkapje van de flacon en bewaar deze. Houd de flacon vast met twee vingers op de 'schouders' en de duim aan de onderkant van de flacon.</p>	
<p>3. Maak de top van de doseerpomp schoon. Houd de flacon horizontaal met de doseerpomp onder een straal warm stromend water, terwijl u de doseerpomp zachtjes met uw vinger of een zacht doekje schoonwrijft gedurende 15 seconden.</p> <p>Maak de doseerpomp niet schoon met een scherp voorwerp. Dit zou ertoe kunnen leiden dat de spray een verkeerde dosis afgeeft. Verwijder het pompje niet van de flacon, aangezien dan de druk verloren gaat die nodig is om de dosis te laden.</p> <p>Droog de doseerpomp met een schoon zacht doekje of zakdoek.</p>	
<p>4. Houd het hoofd licht naar voren gebogen. Houd met een hand een neusgat dicht en breng met de andere hand het uiteinde van de flacon tot achterin het andere neusgat.</p>	
<p>5. Druk éénmaal snel en stevig op de bodem van de flacon terwijl de patiënt inademt door de neus.</p> <p>Voor patiënten die per keer twee verstuivingen moet nemen, herhaal punt 4 dan met het andere neusgat.</p>	
<p>6. Haal de flacon uit de neus waarbij het hoofd licht achterover wordt gehouden om de verstuiving zich goed achterin de neus te laten verdelen.</p>	

<p>7. Maak de top van de doseerpomp schoon. Houd de flacon horizontaal met de doseerpomp onder een straal warm stromend water, terwijl u de doseerpomp zachtjes met uw vinger of een zacht doekje schoonwrijft gedurende 15 seconden.</p> <p>Maak de doseerpomp niet schoon met een scherp voorwerp. Dit zou ertoe kunnen leiden dat de spray een verkeerde dosis afgeeft.</p> <p>Verwijder het pompje niet van de flacon, aangezien dan de druk verloren gaat die nodig is om de dosis te laden.</p> <p>Droog de doseerpomp met een schoon zacht doekje of zakdoek.</p> <p>Het is belangrijk om de doseerpomp voor en na gebruik schoon te maken omdat dit zal voorkomen dat het pompje verstopt raakt en u zo de verkeerde dosis medicijn toegediend krijgt.</p>	
<p>8. Breng de veiligheidsclip en het beschermkapje weer aan op de flacon. Dit is belangrijk om te voorkomen dat de top van de doseerpomp verstopt raakt.</p>	

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor gonadotropine releasing hormoon (GnRH)-analogen of voor het natuurlijke gonadotropine releasing hormoon (GnRH).
- Niet-gediagnostiseerde abnormale vaginale bloeding.
- Zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Synarel dient uitsluitend te worden voorgeschreven door een specialist met ervaring op het gebied van de behandeling van endometriose en leiomyomata uteri en na zorgvuldige indicatiestelling (bijvoorbeeld laparoscopie). Vóór het gebruik van Synarel dient zwangerschap te worden uitgesloten. Orale anticonceptiva en andere contraceptiemaatregelen op hormonale basis dienen voor de aanvang van de therapie te worden gestaakt. Andere niet-hormonale methoden van contraceptie dienen te worden gebruikt, in het bijzonder gedurende de eerste twee maanden van de behandeling. Bij gebruik van Synarel in de juiste dosering treedt remming van de ovulatie op. Indien meerdere doses worden vergeten kan een ovulatie optreden, met als mogelijk gevolg een zwangerschap. In dat geval dient de toediening van Synarel gestaakt te worden en dient de patiënt te worden geïnformeerd omtrent een mogelijk nadelig effect op de foetus. Er is risico op een miskraam in de patiëntpopulatie echter een causaal verband met nafareline acetaat is onzeker.

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek hadden enkele vrouwen gedurende de eerste twee maanden van het Synarel-gebruik een variabel patroon van vaginale bloedingen.

Na langdurige toediening van hoge doseringen wordt bij de rat en in de muis een toename van hypofyse-tumoren waargenomen. De relevantie hiervan voor het ontstaan van hypofysaire afwijkingen bij de mens is onbekend.

Behandeling met Synarel gedurende enige maanden kan leiden tot verlies van botweefsel, met name van de wervels (zie bijwerkingen). In het algemeen treedt er een herstel op na staken van de therapie, zij het niet volledig. Hergebruik van Synarel kan alleen worden overwogen in gevallen van ernstige endometriose en fibromen, waarbij een jaar is verstreken tussen het einde van de vorige kuur en de start van de nieuwe kuur. Wanneer na een behandelingscyclus een vervolgbehandeling wegens endometriose en fibromen met nafareline acetaat wordt overwogen, is het aan te raden om de botdichtheid te evalueren voor herbehandeling om te verzekeren dat de waarden binnen de normale spreiding vallen. Omdat geen veiligheidsgegevens beschikbaar zijn kan een hernieuwde behandeling met Synarel echter niet worden aanbevolen.

Na toediening van Synarel gedurende zes maanden treedt een vermindering van circa 8,7% van de dichtheid van het trabeculaire vertebrale bot op, evenals een vermindering van de vertebrale massa van circa 4,3%. Daarentegen is waargenomen dat er geen of slechts geringe vermindering van de minerale structuur van compact bot optreedt (gemeten aan het distale uiteinde van de radius en aan het tweede metacarpale bot). Na het staken van de therapie treedt aanmerkelijk herstel van de botdichtheid op. De totale ruggewervel botdichtheid gemeten door duale foton absorptiemetrie (DFA) is verminderd met gemiddeld 5,9% aan het einde van de behandeling. Gemiddelde totale ruggewervel botdichtheid, gemeten met DFA zes maanden na beëindiging van de behandeling, was 1,4% onder het niveau voor de behandeling.

Patiënten met depressie in de anamnese dienen alleen onder strikte medische controle te worden behandeld.

In de eerste twee maanden van de therapie met Synarel zijn ovariële cysten gerapporteerd. Dit is ook het geval met andere geneesmiddelen van deze klasse. Vele, maar niet alle, gevallen deden zich voor bij patiënten met het polycysteus ovarium syndroom. Deze cysten kunnen spontaan verdwijnen, meestal na vier tot zes weken therapie, maar in sommige gevallen is het noodzakelijk het gebruik van Synarel te staken en/of chirurgisch in te grijpen.

Zoals bij andere GnRH-agonisten zijn er gevallen gemeld van ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS), die in verband worden gebracht met het gebruik van nafareline in combinatie met gonadotropine. Patiënten die worden behandeld voor gecontroleerde ovariële stimulatie voorafgaand aan in-vitro bevruchting dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Indien er verschijnselen van OHSS optreden, dient de behandeling te worden gestopt (zie rubriek 4.8). Dit syndroom wordt gekenmerkt door een overdreven folliculaire respons op gonadotrofinestimulatie. Deze respons wordt getriggert door een luteïniserende stof (bijv. door hCG toediening of door een spontane stijging in LH). Symptomen zijn ovariële vergroting en een toename in capillaire permeabiliteit, leidend tot verlies van eiwitrijke vloeistof vanuit het intravasculaire compartiment. Hierdoor kan hypovolaemie, oligurie, ascites, pleurale exsudatie, hemoconcentratie, elektrolytstoornissen en leverfunctiestoornissen ontstaan. Aangezien OHSS een potentieel ernstige aandoening is, wordt in de literatuur aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico (pre-ovulatoire E2 spiegels > 2000 ng/l en overdreven multifolliculaire ontwikkeling d.i. meer dan 15 follikels van ieder meer dan 12 mm doorsnee) hMG stimulatie te stoppen. Synarel dient in ieder geval gecontinueerd te worden om een spontane LH-piek te vermijden. Eventueel kan na herstel folliculaire stimulatie opnieuw begonnen te worden, echter met een lagere dosis gonadotrofinen.

Er zijn geen klinische data beschikbaar voor het gebruik van nafareline acetaat voor gecontroleerde ovariële stimulatie bij vrouwen met polycysteus ovarium syndroom, hoewel de mogelijkheid bestaat van excessieve folliculaire stimulatie.

Normaal functioneren van het hypofyse-gonadale systeem keert normaal terug binnen 4 tot 8 weken na discontinuering van de behandeling. Gedurende de behandeling en 4 tot 8 weken na beëindiging van

de behandeling kunnen diagnostische testen van hypofyse-gonadale systeem misleidende resultaten geven.

Niezen gedurende of direct na toedienen kan de absorptie van nafareline acetaat verminderen. Indien niezen optreedt tijdens het toedienen, wordt geadviseerd nogmaals een dosis toe te dienen.

Indien gelijktijdig gebruik van een lokaal decongestivum noodzakelijk is, dient een interval van minimaal 30 minuten aangehouden te worden na de toediening van Synarel (zie rubriek 4.5).

Werkzaamheid van Synarel bij de behandeling van endometriose bij kinderen onder 18 jaar is niet aangetoond.

Informatie over hulpstoffen

Benzalkoniumchloride

Synarel bevat het conserveermiddel benzalkoniumchloride. Langdurig gebruik kan oedeem van het neusslijmvlies veroorzaken. Indien persisterend oedeem van het neusslijmvlies wordt vermoed, dient indien mogelijk een geneesmiddel voor nasaal gebruik zonder benzalkoniumchloride te worden gekozen. Indien dergelijke producten voor nasaal gebruik niet beschikbaar zijn, dient het gebruik van andere formuleringen van het geneesmiddel te worden overwogen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen farmacokinetisch gebaseerde geneesmiddel-geneesmiddel interactie studies uitgevoerd met nafareline acetaat. Nafareline wordt door peptidases afgebroken en niet door cytochroom P450 enzymen. Derhalve is een farmacokinetische interactie met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk. Bovendien is nafareline slechts voor circa 80% aan plasma-eiwitten (albumine) gebonden bij 4°C. Derhalve is een interactie op het niveau van de eiwitbinding eveneens niet waarschijnlijk.

Rhinitis verhinderd niet de nasale absorptie van nafareline acetaat. Het gebruik van het decongestivum oxymetazoline hydrochloride bij patiënten met terugkerende rhinitis, 30 minuten voor toediening van nafareline acetaat geeft significante reductie in de mate van absorptie van nafareline acetaat (39% verlaging in AUC_{0-8h}; 49% verlaging in C_{max}) vergeleken met de absorptie verkregen in patiënten met een normale nasale mucosa. Gelijktijdig gebruik van een decongestivum moet worden afgeraden bij patiënten die nafareline acetaat gebruiken (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Synarel is gecontraïndiceerd bij gebruik tijdens de zwangerschap.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van gonadotrope hormonen en hormoon analoge, bijvoorbeeld nafareline, bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond als gevolg van de farmacodynamische activiteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Om deze reden, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling met Synarel begint.

Borstvoeding

Synarel is gecontraïndiceerd bij gebruik in de lactatieperiode. Het is niet bekend of nafareline overgaat in de moedermelk. Om deze reden, moet het geven van borstvoeding worden gestopt vóór aanvang van de behandeling en mag geen borstvoeding gegeven worden tijdens de behandeling met Synarel.

Vruchtbaarheid

Klinische en farmacologische studies met gonadotrope hormonen en hormoon analoge bij volwassenen tonen aan dat tot 24 weken van ononderbroken gebruik, de suppressie van de vruchtbaarheid geheel reversibel is na discontinuering van het geneesmiddel.

Nafarelin acetaat reproductiestudies in ratten lieten een foetale toxiciteit zien van 10 maal de intranasale humane dosis. Deze toxiciteit werd niet gezien in muizen of konijnen (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen voor een negatief effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

In het begin van de behandeling met nafareline kunnen verergering van endometriose en andere symptomen van verstoring van de oestrogeenbalans optreden. Deze bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard. Chronische behandeling kan de menopauze induceren. De volgende bijwerkingen zijn geobserveerd en gerapporteerd gedurende de behandeling van 282 volwassen patiënten met nafareline acetaat.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/100$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan klasse	Frequentie	Ongewenste reacties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel (pijn op de borst, ademnood, pruritis, uitslag, urticaria)
Endocriene aandoeningen	Vaak	Oestrogeen deficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Gewichtstoename
	Vaak	Gewichtsafname
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Labiliteit, afname libido
	Vaak	Depressie, slapeloosheid, toename libido
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Paresthesie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
	Vaak	Hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Rhinitis
	Vaak	Irritatie van het neusslijmvlies
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Gastro-intestinale klachten
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Acne, seborrhoea
	Vaak	Hirsutisme
	Soms	Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie
	Soms	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Atrofie van de borsten, vaginale droogheid
	Vaak	Kunstmatige menopauze, uteriene hemorrhagie, endometriose (conditie verergert)
	Soms	Vergrootte borsten, pijnlijke borsten, ovariële cysten
	Niet bekend	Ovarieel hyperstimulatie syndroom (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem
Onderzoeken	Vaak	Vermindering botdichtheid

Melding van bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Subcutane toediening had bij dieren tot 60 keer de aanbevolen humane dosis (uitgedrukt in amcg/kg basis) geen nadelige effecten. In geval van orale overdosering met Synarel wordt het nafareline direct enzymatisch afgebroken in het maag-darmkanaal en wordt daardoor inactief. Er zijn geen gegevens omtrent overdosering via intranasale toediening beschikbaar.

De behandeling van overdosering geschiedt symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypofyse en hypothalamus hormonen, gonadotropine releasing hormonen, ATC-code: H01CA02

Nafareline is een synthetisch decapeptide en een analoog van het natuurlijke Gonadotropine Releasing Hormoon (GnRH).

Werkingsmechanisme

Na enkelvoudige toediening stimuleert nafareline de afgifte van hypofysaire gonadotropines, LH en FSH, met als gevolg een verhoging van de ovariële- of testiculaire steroïdsecretie.

Dagelijkse toediening gedurende drie tot vier weken leidt echter tot een vermindering van de uitscheiding van hypofysaire gonadotropines en/of de secretie van gonadotropines met een verminderde biologische activiteit. Als gevolg hiervan worden de ovariële- of testiculaire steroïdsecretie en de functies van gonadale steroïd-afhankelijke weefsels geremd.

Deze blokkade van de hypofysair-gonadale as is reversibel na het staken van de therapie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intranasale toediening wordt nafareline snel geabsorbeerd en opgenomen in de algemene circulatie. De biologische beschikbaarheid van de oplossing bedraagt gemiddeld 2,8% (1,2% tot 5,6%). De maximale plasmaconcentratie wordt 30 minuten na toediening bereikt en bedraagt circa 0,62 ng/ml of 1,5 ng/ml na respectievelijk toediening van 200 of 400 microgram.

De plasmahalfwaardetijd bedraagt circa twee tot vier uur. Intranasale toediening van nafareline bij rhinitis geeft een licht verhoogde resorptie die echter niet klinisch relevant wordt geacht. Bij gebruik van lokale decongestiva binnen 30 minuten voor nafareline toediening wordt de resorptie van nafareline verminderd. Niezen tijdens of kort na de toediening van Synarel kan de resorptie verminderen. In dat geval dient de toediening te worden herhaald.

Distributie

In-vitro studies hebben aangetoond dat nafareline voor circa 78-84 % aan eiwit is gebonden (hoofdzakelijk aan albumine). Het natuurlijke GnRH is voor circa 22-25 % aan eiwit gebonden.

Eliminatie

Na toediening van ¹⁴C-gelabeld nafareline via een subcutane injectie wordt circa 50 % van het label teruggevonden in de faeces en circa 35 % in de urine binnen zeven dagen na doseren. Excretie vindt voornamelijk plaats in de vorm van metabolieten; slechts twee à drie procent wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op grond van conventionele dierstudies met betrekking tot de veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit zijn er voor de mens geen andere risico's dan op basis van het farmacologische werkingsmechanisme kan worden verwacht.

Bij knaagdieren zijn bij hoge doseringen gedurende lange perioden tumoren van de endocriene organen, inclusief de adenohipofyse, waargenomen. Dergelijke tumoren in knaagdieren zijn ook bekend voor andere GnRH-agonisten. De invloed van nafareline op het ontstaan van afwijkingen in de endocriene organen bij de mens is onbekend. De waarneming wordt niet als relevant voor de mens beschouwd.

Van nafareline is aangetoond dat het bij klinisch relevante doseringen embryo-/foetotoxisch is en dat het een vertraging van de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten veroorzaakt. Teratogene effecten zijn niet waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420i), benzalkoniumchloride, ijsazijn (E260) en water. Natriumhydroxide (E524) of zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

Na openen is de 8 ml flacon maximaal 30 dagen (bij een dosering van 400 microgram per dag) of 15 dagen (bij een dosering van 800 microgram per dag) houdbaar.

Na openen is de 4 ml flacon maximaal 15 dagen (bij een dosering van 400 microgram per dag) of 7 dagen (bij een dosering van 800 microgram per dag) houdbaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Een glazen flacon met 4 ml of 8 ml oplossing, met spraypomp van polypropyleen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Synarel wordt met behulp van het doseerpompje in de neus toegediend.

Om er zeker van te zijn dat de juiste dosis van het geneesmiddel wordt toegediend, is het belangrijk dat de doseerpomp wordt schoongemaakt na het klaarmaken van de flacon (op het moment van het eerste gebruik). Vervolgens moet de top van de doseerpomp worden gereinigd voor en na elk gebruik om te voorkomen dat de top verstopt raakt (zie rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 15086.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1991
Datum van laatste verlenging: 14 oktober 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 2, 4.4 en 6.1: 13 november 2022