

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synarela®
2 mg/ml Nasenspray, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Nafarelinacetat

1 Sprühstoß zu 0,1 ml enthält Nafarelinacetat 0,23 mg (entsprechend 0,2 mg Nafarelin).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Synarela enthält pro Sprühstoß 0,01 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung

Synarela ist eine klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Endometriose

Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf

In-vitro-Fertilisation

Desensibilisierung und Down-Regulation der hypophysär-gonadalen Achse in Vorbereitung auf die Ovulationsauslösung in Verbindung mit einer kontrollierten ovariellen Stimulation, sofern eine ausreichende hormonelle Überwachung gewährleistet ist

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Endometriose

Morgens 1 Sprühstoß in das eine und abends 1 Sprühstoß in das andere Nasenloch applizieren (entsprechend 0,4 mg Nafarelin pro Tag). Setzt die Regelblutung nach Anwendung von 2 Sprühstößen je Tag nicht aus, kann die Tagesdosis auf je 2 Sprühstöße morgens und abends (entsprechend 0,8 mg Nafarelin pro Tag) gesteigert werden.

In-vitro-Fertilisation

Jeweils 1 Sprühstoß in jedes Nasenloch morgens und 1 Sprühstoß in jedes Nasenloch abends applizieren (entsprechend 0,8 mg Nafarelin pro Tag).

Die Tagesdosis muss stets in 2 Einzeldosen, d.h. morgens und abends, angewendet werden.

Art der Anwendung

Es ist wichtig, dass die vorgeschriebene Dosis sowie die zweimal tägliche Anwendung genau eingehalten und die Behandlung auch bei einer Erkältung ohne Unterbrechung durchgeführt wird.

Synarela mindestens 30 Minuten vor Anwendung abschwellender Nasentropfen oder -sprays in die Nase einsprühen (siehe Abschnitt 4.5).

Niesen während oder direkt nach der Anwendung kann die Absorption von Synarela beeinträchtigen. Sollte auf die Anwendung von Synarela mit Niesen reagiert werden, kann es ratsam sein, die Dosis nochmals zu applizieren.

Eine Flasche Synarela reicht für 30 Behandlungstage bei täglicher Anwendung von 2 Sprühstößen oder 15 Behandlungstage bei täglicher Anwendung von 4 Sprühstößen aus. Nach dieser Zeit befindet sich noch ein Rest Lösung in der Flasche. Dieser Lösungsrest sollte nicht verwendet werden, da der Nafarelin-Gehalt pro Sprühstoß nicht mehr garantiert ist und dadurch die Wirkung der verordneten Therapie auch nicht mehr gewährleistet ist.

Endometriose

Die Behandlung mit Synarela sollte zwischen dem 2. und 4. Tag des Menstruationszyklus eingeleitet werden.

Die Anwendungsdauer darf 6 Monate nicht überschreiten. Kommt es nach einem 6-monatigen Behandlungszyklus erneut zu Endometrioseerscheinungen und sollte eine weitere Therapie mit Synarela erwogen werden, muss gesichert sein, dass sich die Knochendichte im Normalbereich befindet. Über eine wiederholte Endometriosebehandlung mit Synarela liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor. Sie kann deswegen nicht empfohlen werden.

In-vitro-Fertilisation

Synarela sollte im Rahmen des so genannten „langen Protokolls“ eingesetzt werden. Die Behandlung kann in der frühen follikulären Phase des Zyklus (Tag 2) oder in der mittleren lutealen Phase des Zyklus (etwa Tag 21) beginnen. Sobald eine Down-Regulation erreicht ist, kann mit der ovariellen Stimulation begonnen werden. Synarela wird bis zum Tag der HCG-Anwendung appliziert. Falls innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn keine Down-Regulation erreicht wurde, sollte dieser Behandlungsversuch mit Synarela und damit dieser IVF-Zyklus abgebrochen werden.

Dauer der Behandlung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung.

Wichtige Hinweise zur Handhabung von Synarela

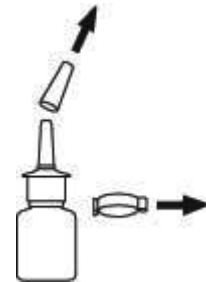
- Die Pumpe erzeugt einen feinen Sprühnebel, der nur durch eine schnelle und feste Pumpbewegung entsteht. Das Auftreten einiger größerer Flüssigkeitstropfen innerhalb des feinen Sprühnebels ist normal. Wenn Synarela allerdings als dünner Flüssigkeitsstrahl anstatt als feiner Sprühnebel aus der Pumpe austritt, funktioniert Synarela möglicherweise nicht richtig, und die Patientinnen sollten mit Ihrem Apotheker reden.
- Die Pumpenspitze muss nach der unten beschriebenen Vorbereitung der Pumpe vor der ersten Ingebrauchnahme gereinigt werden. Danach ist die Pumpenspitze vor und nach jeder Nutzung zu reinigen. Ansonsten verstopft die Pumpenspitze und dies könnte dazu führen, dass die Patientinnen nicht die richtige Arzneimitteldosis, die ihnen verschrieben wurde,

bekommen. Nach Nutzung der Sicherheitsklammer ist diese stets wieder anzulegen und die Schutzkappe fest auf das Nasenstück aufzusetzen, um eine Verstopfung der Pumpenspitze zu verhindern.

- Die Pumpe liefert nur eine bestimmte Menge des Arzneimittels, ganz gleich wie stark gepumpt wird.
- Versuche, das kleine Loch in der Pumpenspitze zu vergrößern, sind zu unterlassen. Wenn das Loch vergrößert wird, liefert die Pumpe eine falsche Dosis von Synarela.

Vorbereitung der Pumpe: Vor der ersten Ingebrauchnahme einer Synarela-Flasche müssen die Patientinnen die Pumpe vorbereiten. Dies muss nur einmal erfolgen, bevor sie ihre erste Dosis anwenden.

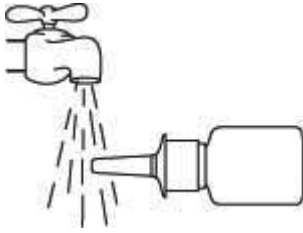
1. Die Sicherheitsklammer muss entfernt und die Schutzkappe abgezogen werden, um das Nasenstück freizulegen. Beides ist aufzubewahren. Die Sprayflasche ist in einer aufrechten Position mit zwei Fingern an den „Schultern“ und mit dem Daumen am Flaschenboden zu halten.



2. Die Pumpe ist fertig zur Anwendung, wenn die Sprayflasche einige Male fest und schnell hochgedrückt wird, bis die Luft ausgestoßen ist und ein feiner Sprühnebel erscheint (Vorsicht: diese Vernebelung darf nicht inhaliert werden). Normalerweise werden 5 bis 7 Druckvorgänge benötigt. Es ist nicht notwendig, die Vorbereitung der Pumpe während der nachfolgenden Anwendung zu wiederholen. Wenn jedes Mal vor der Arzneimittelanwendung die Pumpe entsprechend vorbereitet wird, würde dies zu einer Verschwendung an Arzneimittel führen.



3. **Reinigung der Pumpenspitze nach der Vorbereitung:** Die Flasche ist waagrecht zu halten und die Pumpenspitze mit warmem Wasser abzuspülen, wobei diese gleichzeitig mit den Fingern oder einem weichen Tuch für 15 Sekunden abgerieben werden soll.



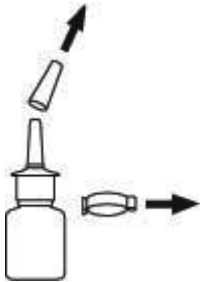
Auf keinen Fall darf die Pumpenspitze mit einem spitzen Gegenstand gereinigt werden. Dies könnte dazu führen, dass eine falsche Dosis des Sprays abgegeben wird. Die Pumpe darf nicht von der Sprayflasche entfernt werden, da hierdurch der Überdruck entweicht. Die Pumpenspitze sollte mit einem sauberen weichen Tuch oder einem Papiertaschentuch abgetrocknet werden.

Benutzen der Pumpe:

1. Zunächst ist sanft die Nase zu putzen, um die Nasenlöcher zu reinigen.

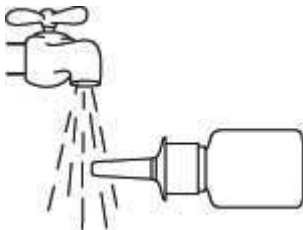


2. Die Sicherheitsklammer muss entfernt und die Schutzkappe abgezogen werden. Beide sind aufzubewahren. Die Sprayflasche ist wie oben angegeben zu halten.



3. Reinigung der Pumpenspitze.

Die Flasche ist waagrecht zu halten und die Pumpenspitze mit warmem Wasser abzuspülen, wobei diese gleichzeitig mit den Fingern oder einem weichen Tuch für 15 Sekunden abgerieben werden soll.



Auf keinen Fall darf die Pumpenspitze mit einem spitzen Gegenstand gereinigt werden. Dies könnte dazu führen, dass eine falsche Dosis des Sprays abgegeben wird. Die Pumpe darf nicht von der Sprayflasche entfernt werden, da hierdurch der Überdruck entweicht.

Die Pumpenspitze soll mit einem sauberen weichen Tuch oder einem Papiertaschentuch abgetrocknet werden.

4. Der Kopf ist leicht vorzubeugen. Die Pumpenspitze ist in ein Nasenloch zur **hinteren** und **äußeren** Seite der Nase gerichtet einzuführen, während das andere Nasenloch mit dem Finger geschlossen wird.



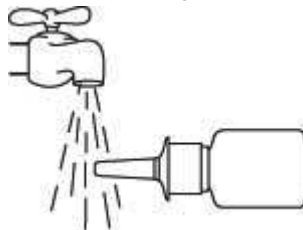
5. Bei gleichzeitigem Einatmen durch dieses Nasenloch muss mit dem Daumen **einmal** fest gegen den Flaschenboden gedrückt werden. Patientinnen, die jeden Tag 4 Sprühstöße nehmen sollen, wiederholen den gleichen Vorgang am anderen Nasenloch.



6. Nach Entfernung der Sprayflasche vom Nasenloch ist der Kopf für einige Sekunden zurückzubeugen, um den Sprühnebel in der Rückseite der Nase zu verteilen.



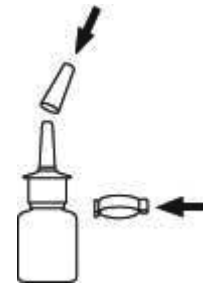
7. Reinigung der Pumpenspitze: Die Flasche ist waagrecht zu halten und die Pumpenspitze mit warmem Wasser abzuspülen, wobei diese gleichzeitig mit den Fingern oder einem weichen Tuch für 15 Sekunden abgerieben werden soll.



Auf keinen Fall darf die Pumpenspitze mit einem spitzen Gegenstand gereinigt werden. Dies könnte dazu führen, dass eine falsche Dosis des Sprays abgegeben wird. Die Pumpe darf nicht von der Sprayflasche entfernt werden, da hierdurch der Überdruck entweicht. Die Pumpenspitze soll mit einem sauberen weichen Tuch oder einem Papiertaschentuch abgetrocknet werden.

Das Reinigen der Pumpenspitze vor und nach der Nutzung ist wichtig, um eine Verstopfung der Pumpenspitze zu vermeiden. Dies könnte dazu führen, dass die Patientinnen nicht die richtige Arzneimitteldosis bekommen.

8. Um eine Verstopfung der Pumpenspitze zu verhindern, müssen die Sicherheitsklammer wieder angelegt und die Schutzkappe fest auf das Nasenstück aufgesetzt werden.



4.3 Gegenanzeigen

- Synarela darf nicht angewendet werden:
- bei Überempfindlichkeit gegen Benzalkoniumchlorid, Sorbitol, Nafarelin, Gonadotropin-Releasing-Hormon und seine Derivate oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
 - bei ungeklärten vaginalen Blutungen,
 - bei jungen Erwachsenen (< 18 Jahre),
 - während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

Synarela kann nicht zur Behandlung von Frauen empfohlen werden, bei denen das Risiko einer Osteoporose besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei regelmäßiger Anwendung von Synarela in der empfohlenen Dosierung wird die Ovulation gehemmt. Wird die Anwendung mehrerer Dosen vergessen, so kann es zu einer Ovulation kommen. Hierdurch besteht das Risiko einer Schwangerschaft.

Kommt es während der Therapie zu einer Schwangerschaft, so muss die Behandlung mit Synarela abgebrochen werden und die Patientin muss auf das mögliche Risiko für die fötale Entwicklung und die Möglichkeit einer Fehlgeburt hingewiesen werden. Da in der Patientengruppe ein Risiko für Fehlgeburten besteht, ist ein Kausalzusammenhang mit Nafarelinacetat ungeklärt.

Synarela darf nicht während oder bei Verdacht auf eine Schwangerschaft angewendet werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Synarela sollte daher eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Die hypophysär-gonadale Achse wird durch die Anwendung therapeutischer Dosen von Nafarelin gehemmt. 4 bis 8 Wochen nach Therapieende funktioniert dieses System in der Regel wieder normal. Es ist daher zu beachten, dass diagnostische Tests der Hypophysen-Gonaden-Funktion während und bis zu 4 bis 8 Wochen nach Ende der Behandlung mit Nafarelin beeinträchtigt sein können.

Veränderungen der Knochendichte

Es liegen keine Daten über die Veränderung der Knochendichte bei Kindern vor. Nach einer 6-monatigen Behandlung mit Nafarelin wurde bei Erwachsenen eine sehr geringe (wenn überhaupt) Abnahme des Mineralgehalts des distalen Radius und des zweiten Metakarpus beobachtet. Die Abnahme der Knochendichte der vertebrealen Trabekel und der gesamten Wirbelmasse betrug durchschnittlich 8,7 % bzw. 4,3 %, wobei nach der Behandlung mit Nafarelinacetat die Knochendichte wieder den ursprünglichen Wert aufwies. Bis zum Ende der Behandlung mit Nafarelinacetat nahm die gesamte Wirbelmasse, die mit Hilfe der dualen Photonenabsorptiometrie bestimmt wurde, um durchschnittlich 5,9 % ab. 6 Monate nach Behandlungsende lag der Wert für die gesamte Wirbelmasse, bestimmt mit der gleichen Methode, um 1,4 % unter dem Ausgangswert.

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Synarela im Rahmen einer kontrollierten ovariellen Stimulation bei Frauen mit PCO-Syndrom vor. Die Behandlung solcher Patientinnen sollte mit Vorsicht erfolgen, da die Gefahr einer übermäßigen Follikelstimulation besteht.

Bei Einsatz im Rahmen der *In-vitro*-Fertilisation sollte die Anwendung von Synarela am Tag der HCG-Gabe beendet werden, spätestens jedoch 3 Tage vor der intrauterinen Platzierung der Embryonen.

Die Anwendung von Synarela kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Das in Synarela enthaltene Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) kann, insbesondere bei längerer Anwendung, eine Reizung oder Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – soweit möglich – ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff verwendet werden. Stehen solche Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoffe nicht zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen.

Ferner kann das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid Kontraktionen der Atemwege verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Nafarelinacetat wurden keine pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionsstudien durchgeführt. Es sind jedoch keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten, da Nafarelinacetat ein Peptid ist, das hauptsächlich durch Peptidasen und nicht über Cytochrom-P-450-Enzyme abgebaut wird, und der Wirkstoff bei 4 °C zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden wird.

Die nasale Absorption von Nafarelinacetat wird durch Rhinitis nicht beeinträchtigt. Bei Probanden mit saisonaler Rhinitis, die 30 Minuten vor der Verabreichung von Nafarelinacetat das abschwellend wirkende Oxymetazolinhydrochlorid anwendeten,

führte dieses zu einer signifikanten Reduktion des Ausmaßes der nasalen Absorption von Nafarelinacetat (39 % Abnahme der AUC_{0-8h}, 49 % Abnahme von C_{max}) im Vergleich zur Absorption bei Probanden mit normaler Nasenschleimhaut. Patienten, die Nafarelinacetat erhalten, sollte daher von der Anwendung abschwellender Nasentropfen oder -sprays abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.2 „Art und Dauer der Anwendung“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Behandlung mit Synarela darf erst nach Ausschluss einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung muss Synarela sofort abgesetzt werden. Zur erforderlichen Schwangerschaftsverhütung sollte eine nicht hormonelle Methode angewandt werden.

Falls eine Behandlung mit Synarela während der Stillzeit unbedingt erforderlich ist, sollte das Stillen unterbrochen und die Muttermilch verworfen werden, weil unbekannt ist, ob und gegebenenfalls in welchen Mengen Synarela in die Muttermilch übertritt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann gegebenenfalls das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)
- Sehr selten (< 1/10000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Aufgrund des Entzugs von Östrogenen und demzufolge eines relativ erhöhten Anteils von Androgenen kann es insbesondere zu den typischen klimakterischen Beschwerden kommen. Zu Beginn der Behandlung mit Synarela kann es zu einer vorübergehenden Verstärkung der Symptome einer Endometriose kommen.

Es sind Symptome, die auf eine Arzneimittelüberempfindlichkeit hinweisen, aufgetreten, wie Schmerzen im Brustbereich, Pruritus, Exanthem, Kurzatmigkeit und Urtikaria.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Arzneimittelüberempfindlichkeit (Schmerzen im Brustbereich, Dyspnoe, Pruritus, Exanthem, Urtikaria)

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Östrogenmangel

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Gewichtszunahme
Häufig: Gewichtsabnahme

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Stimmungsschwankungen, Abnahme der Libido
Häufig: Schlafstörungen, Depressionen, Zunahme der Libido
Gelegentlich: Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Parästhesie
Sehr selten: Migräne, Gedächtnisstörungen, Schwindel

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hitzevallungen
Häufig: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Rhinitis
Gelegentlich: Reizung der Nasenschleimhaut
Sehr selten: Stimmveränderungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Akne, Seborrhoe
Häufig: Hirsutismus
Gelegentlich: Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskelschmerzen
Gelegentlich: Gelenkschmerzen
Sehr selten: Rückenschmerzen, Gliederschmerzen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Atrophie der Brust, trockene Vagina
Häufig: artifizielle Menopause, Durchbruch-/Schmierblutungen
Gelegentlich: Zunahme der Brustgröße, vaginaler Ausfluss, Ovarialzysten
Sehr selten: Unterbauchschmerzen
Nicht bekannt: ovarielles Hyperstimulationssyndrom

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ödeme
Gelegentlich: Schwitzen
Selten: Schwäche, Müdigkeit
Sehr selten: Herzklopfen

Untersuchungen

Häufig: Abnahme der Knochendichte
Gelegentlich: Anstieg des Cholesterins und der Triglyzeride im Serum
Sehr selten: Abnahme der Zahl der Leukozyten

Unter der Behandlung kann ein Verlust von Knochenmasse auftreten, der sich 6 Monate nach Behandlungsende nicht in allen dokumentierten Fällen zurückgebildet hat.

Ferner sind unter der Therapie mit Synarela Ovarialzysten beobachtet worden, vor allem in Verbindung mit PCO-Syndrom und während der ersten 2 Monate der Behandlung. Bei der *In-vitro*-Fertilisation wurden die Zysten weniger häufig beobachtet, wenn die Behandlung mit Synarela in der lutealen Phase des Zyklus begann. Spontanauflösung innerhalb von 4 bis 6 Wochen tritt auf, in Einzelfällen kann jedoch die Einstellung der Pharmakotherapie und/oder chirurgische Intervention notwendig werden.

Während einer Stimulationsbehandlung der Ovarien muss, besonders bei hohen Östrogenspiegeln und einer großen Anzahl von Follikeln, die Möglichkeit eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) in Betracht gezogen werden. Erste Anzeichen einer ovariellen Hyperstimulation sind Schmerzen im Abdomen, eventuell verbunden mit Übelkeit, Brechreiz und Gewichtszunahme. In schweren, jedoch seltenen Fällen kann ein OHSS mit deutlich vergrößerten Ovarien, Aszites, Hydrothorax, Störungen des Mineralhaushalts, Hämokonzentration, Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie auch ernsteren thromboembolischen Komplikationen auftreten.

Zur Vermeidung eines OHSS sollten die Östrogenspiegel kontrolliert und das Follikelwachstum sonographisch überwacht werden. Treten Symptome einer Hyperstimulation auf, empfiehlt es sich, die Behandlung mit Gonadotropinen zu beenden. Die Behandlung mit Synarela sollte jedoch noch einige Tage fortgeführt werden, um das Auftreten einer spontanen LH-Welle zu verhindern, die als Auslöser für das OHSS angesehen wird. In einzelnen Fällen kann unter Abwägung von Nutzen und Risiko die Therapie mit Gonadotropinen und Synarela fortgesetzt werden. Die gewonnenen und fertilisierten Oozyten sollten dann jedoch zunächst tiefgefroren werden, um den Verlauf des OHSS durch Vermeidung einer aktuellen Schwangerschaft zu mildern. Besonders gefährdet, ein OHSS zu entwickeln, sind Frauen, die am Syndrom der polyzystischen Ovarien leiden. Beim Einsatz von Synarela zur Desensibilisierung und Down-Regulation der hypophysär-gonadalen Achse wurde nach Anwendung von Gonadotropinen gelegentlich über das Auftreten eines OHSS berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer akzidentuellen Einnahme von Synarela wird der Wirkstoff Nafarelin im Gastrointestinaltrakt durch Peptidasen abgebaut und dadurch inaktiviert. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei einer Überdosierung sollten entsprechend der Symptome unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon (Agonist) ATC-Code: H01CA02

Nafarelin, ein synthetisches Dekapeptid, ist ein Analogon des natürlich vorkommenden Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH).

Wird Nafarelin als Einzeldosis verabreicht, so stimuliert es die Freisetzung der hypophysären Gonadotropine (LH und FSH), wodurch es zu einer Steigerung der ovariellen und testikulären Steroidgenese kommt. Zu Beginn der Behandlung mit Synarela kann es daher zu einer vorübergehenden Verschlimmerung der Symptome einer Endometriose kommen. Unter Mehrfachdosierung lässt diese Reaktion mehr und mehr nach. Nach 3 bis 4 Wochen bewirkt die tägliche Behandlung eine Verringerung der Sekretion hypophysärer Gonadotropine und/oder es werden Gonadotropine mit verringerter biologischer Wirkung freigesetzt. Hierdurch wird die gonadale Steroidgenese supprimiert und in der Folge tritt ein menopausaler Zustand ein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intranasaler Applikation gelangt Nafarelin schnell in den Blutkreislauf. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 20 Minuten nach Applikation erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen etwa 4 Stunden.

Die nasale Absorption von Nafarelin wird durch Rhinitiden nicht signifikant beeinflusst. Hingegen wurde sie herabgesetzt, wenn 30 Minuten zuvor topische Dekongestiva verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.5).

Anhand von *In-vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass Nafarelin zu 78 bis 84 % an humanes Plasmaprotein bindet, wobei die Bindung bevorzugt an Albumin erfolgt. Natürliches GnRH weist eine 22- bis 25%ige Proteinbindung auf.

Nafarelin kumuliert nicht und wird zu jeweils etwa 50 % sowohl hepatisch als auch renal eliminiert, hauptsächlich in Form unwirksamer Metaboliten.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von intranasal verabreichtem Nafarelin beträgt etwa 3 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Zur Untersuchung der akuten Toxizität wurde Nafarelin Mäusen, Ratten, Hunden und Affen subkutan, Ratten und Mäusen intraperitoneal sowie Ratten auch intramuskulär verabreicht (Dosisbereich 0 bis 500 µg/kg Körpergewicht). Die verabreichten Dosen führten bei keiner der behandelten Tierarten zum Tod. Pathologische bzw. histopathologische Veränderungen wurden nur bei der Ratte beobachtet. Die Befunde betrafen die Reproduktionsorgane (siehe auch Hinweise zur chronischen Toxizität).

Chronische Toxizität

Bei Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an Kaninchen (intravenös), Affen

(subkutan, nasal) und Hunden (intravenös, nasal) wurden keine toxischen Effekte beobachtet. Es kam zu Dysfunktion und Atrophie der männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane.

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Nafarelin an Ratten und Affen mit intramuskulärer Applikation verursachten keine toxischen Effekte. Die pharmakologisch-hormonelle Wirkung auf das männliche und weibliche Reproduktionssystem zeigte sich z. B. in Form einer Hyperplasie der Leydig-Zellen. Die Befunde waren teilweise reversibel.

Es gibt Hinweise aus präklinischen Untersuchungen, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen hemmenden Effekt auf die Zilienmotilität, bis hin zum irreversiblen Stillstand sowie histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut auslösen kann.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In Langzeituntersuchungen an Nagetieren (Maus, Ratte) bei parenteraler Applikation von Nafarelin wurden, wie auch bei anderen GnRH-Agonisten, Hyperplasien und Neoplasien der endokrinen Organe, einschließlich am Hypophysenvorderlappen (Adenome und Karzinome), beobachtet. Tumoren der Pankreasinzellen, des Nebennierenrindemarks, der Testes und der Ovarien wurden nur in Langzeituntersuchungen bei Ratten beobachtet. Es wurde keine Metastasierung dieser Tumoren beobachtet. In Untersuchungen an Affen, mit einer Dauer über 1 Jahr mit hohen Dosen von Nafarelin, wurden keine Tumorentwicklung oder Gewebeproliferationen beobachtet. Ausreichende Untersuchungen ergaben für Nafarelin keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Reproduktionstoxizität

Die umfassenden Fertilitäts- und Teratogenitätsprüfungen zeigten Wirkungen, wie sie von GnRH-Agonisten erwartet werden können. Bei intramuskulärer Verabreichung an Ratten vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit in Dosen von 0,4, 1,6 und 6,4 µg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht dem bis zu 10-Fachen der empfohlenen Dosierung) zeigten 4 von 80 Feten in der Gruppe mit der höchsten Dosierung Anomalien, die jedoch bei einer Wiederholung der Studie nicht zu beobachten waren. Weitere Studien mit Mäusen und Kaninchen ergaben ebenfalls keine Hinweise für eine Zunahme fetaler Anomalien. Bei Ratten waren eine dosisabhängige Zunahme der fetalen Mortalität und in der Gruppe mit der höchsten Dosierung ferner eine Gewichtsabnahme der Feten zu beobachten. Der Einfluss auf die Reproduktionsfunktion war reversibel nach Abbruch einer 6-monatigen Behandlung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, gereinigtes Wasser, Sorbitol (Ph. Eur.), Essigsäure 99 %, Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Stehend und bei Raumtemperatur aufbewahren.

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. Sprayflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Typ-I-Glas mit PVC-Ummantelung und Sprühpumpe (Sprayflasche) mit einem Schnapdeckel als Schutzkappe

Originalpackungen mit 8 ml Nasenspray, Lösung **N 1**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um sicherzustellen, dass die richtige Arzneimitteldosis verabreicht wird, ist es wichtig, dass die Pumpenspitze nach Vorbereitung der Pumpe vor der ersten Ingebrauchnahme gereinigt wird. Danach ist die Pumpenspitze vor und nach jeder Nutzung zu reinigen um zu vermeiden, dass die Pumpenspitze verstopft.

Hinweise zur Art der Anwendung und Reinigung der Pumpenspitze siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

32309.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

06. September 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Oktober 2001

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt