

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYNAREL® nazal sprey

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nafarelin asetat 2 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür çözeltisi 0,2 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nazal sprey

Berrak renksiz veya hafif sarımsı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Endometriyozisin ağrı ve endometriyotik lezyonlarının azaltılması da dahil olmak üzere endometriozisin hormonal tedavisinde,
- In vitro fertilizasyon uygulamaları öncesinde infertilite uzmanının gözetimi altında yumurtalıkların kontrollü olarak uyarılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SYNAREL® in endometriyozis ile tedavisi 18 yaş ve üstü kadınlarla sınırlıdır.

Yetişkinlerde:

Endometriyozis:

SYNAREL® in endometriyozis tedavisinde kullanılmasında amaç, uzun aylar süren menopozdaymış hissi veren, kronik hipofiz bezi duyarsızlaştırması sağlamaktır.

Endometriyozis tedavisinde önerilen doz, günde 2 kez 200mcg'lık birer püskürtmedir (sprey). Uygulama, sabah bir burun deliğine, akşam diğer burun deliğine bir püskürtme şeklinde yapılır. Toplam doz günde 400mcg'dır. Tedaviye menstrüel siklusun 2. ve 4. günleri arasında başlanmalıdır. Tedavinin önerilen süresi 6 aydır. Klinik çalışmalarda kadınların çoğuna en fazla 6 aya kadar tedavi uygulanmıştır.

In vitro fertilizasyon uygulamaları öncesinde yumurtalıkların kontrollü olarak uyarılması:

In vitro fertilizasyon uygulamaları öncesinde yumurtalıkların kontrollü olarak uyarılması esnasında SYNAREL® kullanımı uzun bir protokol gerektirmektedir. Nitekim SYNAREL® hipofiz desensitizasyonu (*downregulation*) yoluyla 10-15 gün devam eden geçici gonadotropin sitümlasyonu gerçekleştirmektedir.

Downregulation serum östradiol \leq 50pg/ml ve serum progesteron \leq 1ng/ml olarak tanımlanabilir ve hastaların çoğunluğunda 4 hafta içinde gerçekleşir.

Önerilen doz, günde 2 kez 400 mcg'lık birer püskürtmedir (sprey). Uygulama, sabah bir burun deliğine, akşam diğer burun deliğine bir püskürtme şeklinde yapılır. Toplam doz günde 800mcg'dır.

Downregulation meydana geldiğinde, nafarelin asetat tedavisinin yanına gonadotropin tedavisi eklenir ve SYNAREL® uygulaması folikül gelişimi uygun düzeye ulaşana kadar devam ettirilir (genellikle 8-12 gün).

Eğer 12 hafta içinde *downregulation* elde edilemez ise, SYNAREL® tedavisi kesilmelidir siklus iptal edilmelidir.

Tedavi ya erken folikül fazında (2.gün) ya da orta luteal fazda (genellikle 21. gün) tekrar başlanabilir.

Nafarelin uygulaması esnasında nazal dekonjestan alınması gerekir ise nafarelin uygulamasından en az 30 dk. sonra alınması önerilmektedir.

SYNAREL® alımı sırasında veya hemen sonrasında hapşırma ilacın emilimini zayıflatabilir. Uygulama sırasında hapşırma meydana gelir ise dozun tekrarlanması tavsiye edilebilir.

60 doz içeren şişeler daha fazla doz alımı için kullanılmamalıdır. 60 birim dozluk şişeler, günlük 400 mcg (2 püskürtme) olmak üzere 30 günlük ve günlük 800 mcg (4 püskürtme) olmak üzere 15 günlük tedavi için uygundur.

Uygulama şekli:

Sadece nazal olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Geçerli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş ve üstü kadınlarda kullanılır.

Geriatrik popülasyon:

Geçerli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SYNAREL®

- GnRH, GnRH (gonadotropin salıverici hormon) agonist analoguna veya Synarel içeriğindeki maddelere karşı hassasiyeti olanlarda,
- Tanısı konmamış vajinal kanaması olanlarda,
- Hamilelerde veya Synarel tedavi sırasında hamile kalma ihtimali olanlarda, (Bkz. “gebelik ve laktasyonda kullanım”)
- Emzirenlerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Düzenli olarak önerilen dozlarda kullanıldığında nafarelin, ovülasyonu engellemektedir. Hastalar hormon içermeyen korunma yöntemleri kullanmaları konusunda uyarılmalıdır. Doz atlandığında ovülasyon oluşabilir ve gebelik gerçekleşebilir. Hasta, tedavi esnasında hamile kaldıysa, ilaç uygulaması bırakılmalı ve hasta fetal gelişim riskine karşı uyarılmalıdır. Döllenmiş yumurta, uterus kavitesine yerleştirilmeden en az 3 gün önce tedavi sonlandırılmalıdır.

Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi SYNAREL® tedavisinin ilk iki ayında yumurtalık kistlerinin meydana geldiği bildirilmiştir. Bu tür olayların çoğu, fakat hepsi değil, Polikistik Over Sendromu olan hastalarda meydana gelmektedir. Bu kistik yapılar, genellikle tedavinin 4 ila 6. haftasında kendiliğinden kaybolmaktadır ancak bazı durumlarda, ilacın sonlandırılması veya cerrahi müdahale gerekebilir.

In vitro fertilizasyon uygulamaları öncesinde yumurtalıkların kontrollü olarak uyarılması:

Geçici yumurtalık kisti yapısı GnRH'nin agonist kullanımıyla ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. Bu kistler birkaç hafta geçtikten sonra gerileme eğilimindedirler ve GnRH agonistlerinin siklusun foliküler fazında başladığında daha yaygındır.

SYNAREL®'in polikistik over sendromu olan hastaları içeren ovulasyon indüklenmesi rejimine ait klinik veri mevcut değildir. Dikkatli olunması önerilmektedir. Ovülasyon indüklenme rejimine giren bu hasta gruplarında aşırı folikül büyümesi olacağından dikkatli olunması gerekmektedir.

Terapötik dozlarda nafarelin uygulaması hipofiz bezi ^{gonad} sitemine baskı uygulamaktadır. Tedavi kesildikten sonra 8 hafta içinde fonksiyonlar normale döner. Hipofiz bezi fonksiyonlarının diagnostik testlerinin tedavi esnasında ya da tedavi sonlandırıldıktan 8 hafta içerisinde yapılması yanıtıcı olabilir.

SYNAREL® her dozunda 0,0267 mg benzalkonyum klorür içermektedir. Bu miktar bronkospazma neden olabilecek verilen doz başına 10 mg benzalkonyum klorürün altındadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nafarelinin farmakokinetik nedenli ilaç-ilaç etkileşimine neden olması beklenmez, çünkü bileşiğin metabolizması sitokrom P450 enzimleriyle değil temel olarak peptidazlarla olur. Ek olarak, nafarelin plazma proteinlerine (albumin) sadece %80 oranında bağlanmaktadır, protein bağlama seviyesinde ilaç etkileşmelerinin gerçekleşmesi beklenmemelidir.

Rinit nafarelinin nazal emilimini bozmaz. Nafarelin tedavisinden 30 dakika önce kullanılan nazal dekonjestanlar emilimi azaltmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

In vitro fertilizasyon uygulamaları öncesinde yumurtalıkların kontrollü olarak uyarılması:

Tedaviye başlamadan önce hamileliğin söz konusu olmadığından emin olunmalıdır ve tedavi hCG uygulama gününde kesilmelidir. SYNAREL® alınırken kontraseptifler (bariyer metotları) kullanılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik döneminde kontrendikedir.

Gebelik dönemi

Hamile bireylerde nafarelin kullanımına ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

Dolayısıyla SYNAREL® hamilelik sırasında veya hamilelik şüphesinde kullanılmamalıdır. SYNAREL® ile tedaviye başlamadan önce hamilelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır. Eğer hasta tedavi sırasında hamile kalırsa tedavi kesilmeli ve hasta fetal gelişim üzerindeki potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Nafarelinin anne sütüne geçip geçmediği veya ne oranda geçtiği bilinmemektedir. Emziren kadınlarda etkileri tanımlanmamıştır dolayısıyla emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Fertilitéde bozukluk: Sıçanlarda her iki cinste yapılan üreme çalışmaları, altı aya kadar süren tedavi sonrası fertilité supresyonunun ilacın sonlandırılmasıyla geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Endokrin hastalıkları

Çok yaygın: Hipoöstrojenizm

Psikiyatrik bozukluklar

Çok Yaygın: Depresyon, duygusal değişkenlik

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Nazal mukozada tahriş

Yaygın olmayan: Nefes darlığı, göğüs ağrısı

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek: Artmış SGOT/SGPT ve serum alkalın fosfataz seviyeleri

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Akne

Yaygın olmayan: Ürtiker, kızarıklık ve kaşıntı

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

Yaygın: Kas-iskelet ağrıları (Myalji)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: sıcak basması, libidoda değişiklik, vajinal kuruluk

Pazarlama sonrası yapılan denetimlerde, depresyon, paraestazi, alopesi, migren, palpasyon, görmede bulanıklık rapor edilmiştir.

Kemik yoğunluğunda değişiklikler: 6 aylık SYNAREL® tedavisi sonrasında vertebral trabeküler kemik yoğunluğunda ve toplam vertebral kütlede sırasıyla yaklaşık %9 ve %4 azalma olmuştur. Distal radyusun kompakt kemiğinde ve ikinci metakarpalda mineral içeriğinde çok düşük miktarda azalma olmuştur. Tedavi sonrası dönemde kemikte tatmin edici bir düzelme meydana gelmiştir. Çift foton absorpsiyometre ile ölçülen toplam vertebral kemik kütlesi tedavi sonrasında %6 düşmüştür. Ortalama vertebral kütle, tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonra bu cihaz ile tekrar ölçüldüğünde tedavi öncesindeki seviyenin % 1.4 altında çıkmıştır. Bu diğer GnRH agonistleri ile tedavide ortaya çıkan sonuçlar ile benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda kullanılması önerilen dozun 60 kata kadarı hayvanlarda subkütan olarak uygulandığında herhangi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır. Nafarelinin oral uygulaması gastro intestinal sistemde enzimatik degradasyona neden olmuştur dolayısıyla etkili değildir. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, nafarelin oral yolla uygulanmasından sonra emilmediği görülmüştür.

Nafarelinin doz aşımı ile ilgili yeterli klinik deneyim mevcut değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Gonadotropin salıverici hormonlar

ATC kodu: H01CA02

Nafarelin, güçlü bir GnRH (gonadotropin salıverici hormon) agonist analogudur. Tek doz verildikten sonra hipofiz gonadotropinlerinin, LH (luteinleştirici hormon) ve FSH'nın (folikül uyarıcı hormon), salıverilmelerini uyarır böylece yumurtalıklarda ve testislerde steroid yapımını artırır.

Tedavinin başlangıcında endometriozis semptomları geçici olarak artabilir. Tekrarlayan dozlarda stimülasyona bu cevap giderek azalır. 3 ila 4 hafta içinde, günlük uygulama hipofizer gonadotropin salıverilmesinde azalmaya ve/veya düşük biyolojik etkinliğe sahip gonadotropinlerin salıverilmesine yol açar. Sonuç olarak gonadal steroid yapımının baskılanmasına ve idamesi gonadal steroidlere bağlı olan doku fonksiyonlarının engellenmesine yol açar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Nafarelin nazal uygulamanın ardından hızlıca emilerek dolaşıma katılır. Maksimum plazma konsantrasyonuna dozun alınmasından 20 dakika sonra ulaşılır ve plazma yarılanma ömrü ortalama 4 saattir. Nazal doz uygulamanın biyoyararlanımı ortalama % 2.8'dir. (% 1.2- 5.6 aralığında)

Dağılım: 400 mcg doz uygulamasını takiben, 20 dakikada maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır, plazma yarılanma ömrü erişkinlerde yaklaşık 4 saat, ve çocuklarda 2.6 saattir. Nafarelinin günde 2 kere 200 ila 400 mcg olarak 18 sağlıklı kadına 22 gün süresince uygulanması, ilacın belirgin bir birikimine yol açmamıştır. Nafarelin plazma proteinlerinden başlıca albümine olmak üzere %78 ila %84 oranında bağlanır

Biyotransformasyon: Altı metaboliti tanımlanmış olmasına rağmen biyolojik aktiviteleri belirlenmemiştir.

Eliminasyon: Erişkin insan plazmasının kullanıldığı in vitro çalışmalarda, Radyoaktif C14 ile işaretlenmiş nafarelin subkütan olarak 3 gönüllüye verildiğinde, %44-56 oranında idrarda ve %19-44 oranında dışkıda tespit edilmiştir. Verilen dozun yaklaşık %3'ü idrarda değişmemiş nafarelin olarak bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diğer GnRH agonistlerinde de görüldüğü gibi nafarelin laboratuvar rodentlerine parenteral olarak yüksek dozlarda verildiğinde; fare ve sıçanlarda anterior hipofiz bezini (adenoma/karsinoma) kapsayan endokrin organlarda hiperplazi ve neoplazi, sıçanlarda sadece uzun dönemli çalışmalarda pankreas adacık, adrenal medulla, testisler ve yumurtalık tümörleri meydana gelmiştir. Bu tümörlerin metastazı görülmemiştir. Bir yıllığına yüksek dozlarda nafarelin ile tedavi edilen maymunlarda tümör ya da proliferatif değişiklikler gelişmemiştir. İnsanlardaki veriler kısıtlıdır ama GnRH analoglarının tümörigenezi için bir kanıt yoktur.

Bakteri ve memeli sistemlerde yönetilen in vitro çalışmalarında nafarelin için potansiyel mutajenik etkisi olmadığını göstermiştir.

Sıçanlara intramüsküler olarak hamileliklerinin 6-15. günlerinde 0.4, 1.6 ve 6.4 mcg/kg/gün dozda uygulandığında (günlük 400 mcg intranasal insan dozunun 0.6, 2.5 ve 10 katı), yüksek doz grubundaki 4/80 fetüste, sıçanlarla yapılan tekrar çalışmada görülmeyen, majör fetal anormallikler olduğu görülmüştür. Bununla birlikte fareler ve tavşanlardaki çalışmalar fetal anormallikleri kanıtlamada yetersiz olmuştur. Sıçanlarda, dozla bağlantılı olarak fetal ölümlerde artış ve fetal ağırlıkta yüksek dozlarda kullanıldığında düşme olmuştur. Bu etkiler fetal ölümlerin bu türlerdeki nafarelin uygulamasıyla hormon seviyelerindeki değişikliklerin mantıklı sonuçlarıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol
Benzalkonyum klorür
Glasiyel asetik asit
Su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; PVC kaplı cam şişede polipropilen geçme kapaklı ucunda polipropilen nazal aplikatör bulunan valaous pompadan oluşan ambalajlarda

8 ml'lik ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel işlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
İkitelli Organize Sanayi Bölgesi
Haseyad II.Kısım No:228
34306 İkitelli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

100/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:14.01.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 03.11.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ