

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Synarel

Wirkstoff: Nafarelinacetat

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel dem Bundesgesundheitsamt einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analagon (Agonist)

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Sprühstoß zu 0,1 ml enthält:

Nafarelinacetat 0,23 mg (entsprechend 0,2 mg Nafarelin)

3.3 Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid; D-Glucitol; Essigsäure; gereinigtes Wasser.

4. 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 des Hirnanhangdrüsen-Keimdrüsen-Systems (hypophysär-gonadale Achse) in Vorbereitung auf die Ovulationsauslösung in Verbindung mit einer kontrollierten ovariellen Stimulation, sofern eine ausreichende hormonelle Überwachung gewährleistet ist.

5. Gegenanzeigen

Synarel darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Benzalkoniumchlorid, D-Glucitol, Nafarelin, Gonadotropin-Releasing-Hormon und seine Derivate oder gegen einen der sonstigen Bestandteile,
- bei ungeklärten vaginalen Blutungen,
- bei jungen Erwachsenen (jünger als 18 Jahre),
- während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

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

Hinweis:

Die Behandlung mit Synarel darf erst nach Ausschluss einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung muss Synarel sofort abgesetzt werden.

Zur erforderlichen Schwangerschaftsverhütung sollte eine nicht-hormonelle Methode angewandt werden.

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

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Synarel 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 Synarel am Tag der HCG-Gabe beendet werden, spätestens jedoch 3 Tage vor der intrauterinen Plazierung der Embryonen.

6. Nebenwirkungen

Auf Grund 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 Synarel kann es zu einer vorübergehenden Verstärkung der Symptome einer Endometriose kommen.

Häufig

Hitzewallungen, Veränderungen der Libido (Ab-/Zunahme), trockene Vagina, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, Akne.

Gelegentlich

Veränderungen der Kopf- und Körperbehaarung, Seborrhoe, Muskel- und Gelenkbeschwerden, Veränderungen der Brustgröße (Ab-/Zunahme), Durchbruch-/Schmierblutungen, vaginaler Ausfluss, Anstieg des Cholesterins und der Triglyceride im Serum, Gewichtsveränderungen (Ab-/Zunahme), Ödeme, Schlafstörungen, Depressionen, Nervosität, Schwitzen, Körpergeruch, Übelkeit, Schnupfen, Reizung der Nasenschleimhaut.

Selten

Schwäche, Müdigkeit, transienter Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Kurzatmigkeit, Brustschmerz.

In Einzelfällen

Parästhesie, Sehstörungen, Stimmveränderungen, Herzklopfen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Rücken-, Unterbauch- und Gliederschmerzen, Schwindel, interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose, Abnahme der Zahl der Leukozyten. Ein Einfluss auf die Blutdruckwerte ist möglich.

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

Während einer Stimulationsbehandlung der Ovary 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 Mineralhaushaltes, Hämokonzentration, Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie auch ernsteren thromboembolischen Komplikationen auftreten. Zur Vermeidung eines OHSS sollten die Östrogenspiegel kontrolliert und das Follikelwachstum ultrasonographisch überwacht werden. Treten Symptome einer Hyperstimulation auf, empfiehlt es sich, die Behandlung mit Gonadotropinen zu beenden. Die Behandlung mit Synarel 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 Synarel 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 Ovary leiden. Beim Einsatz von Synarel zur Desensibilisierung und Down-Regulation der hypophysär-gonadalen Achse wurde nach Anwendung von Gonadotropinen gelegentlich über das Auftreten eines OHSS berichtet.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung abschwellender Nasentropfen oder –sprays kann die Absorption von Nafarelin verringern (siehe “Art und Dauer der Anwendung”).

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Endometriose

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

In-vitro-Fertilisation

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

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

11. Art und Dauer der Anwendung

Vor der ersten Anwendung die Pumpe bei abgenommener Schutzkappe 6-7-mal betätigen, damit sich der Mechanismus ordnungsgemäß füllt. Vorsicht: diese Vernebelungen nicht inhalieren!

Zunächst die Nase sanft putzen! Kopf leicht vorbeugen, ein Nasenloch mit dem Finger schließen, Pumpenspitze in das andere Nasenloch einführen und bei gleichzeitigem Einatmen durch dieses Nasenloch mit dem Daumen fest gegen den Flaschenboden drücken. Dadurch wird exakt eine Einzeldosis freigesetzt. Durch den Mund ausatmen. Nur falls verordnet, den gleichen Vorgang am anderen Nasenloch wiederholen.

Um ein korrektes Funktionieren der Pumpe zu gewährleisten, sollte die Pumpenspitze 1-2-mal pro Woche auf folgende Weise gereinigt werden:

Flasche waagrecht halten. Die Pumpenspitze mit warmem Wasser abspülen und gleichzeitig mit den Fingern oder einem weichen Tuch ca. 15 Sekunden lang abreiben. Dann die Pumpenspitze mit einem weichen Tuch abtrocknen. Zuletzt die Sicherheitsklammer wieder anlegen und die Schutzkappe fest aufsetzen. Auf keinen Fall die Pumpenspitze mit einem spitzen Gegenstand reinigen oder die Pumpe auseinandernehmen.

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.

Synarel mindestens 30 Minuten vor Anwendung abschwellender Nasentropfen oder –sprays in die Nase einsprühen.

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

Eine Flasche Synarel reicht für 30 Behandlungstage bei täglicher Anwendung von 2 Sprühstößen oder 15 Behandlungstagen 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 Nafarelingehalt pro Sprühstoß nicht mehr garantiert ist und dadurch die Wirkung der verordneten Therapie auch nicht mehr gewährleistet ist.

Endometriose

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

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

In-vitro-Fertilisation

Synarel 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. Synarel wird bis zum Tag der HCG-Anwendung appliziert. Falls innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn keine Down-Regulation erreicht wurde, sollte dieser Behandlungsversuch mit Synarel 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.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Im Falle einer akzidentiellen Einnahme von Synarel wird der Wirkstoff Nafarelin im Gastrointestinaltrakt durch Peptidasen abgebaut und dadurch inaktiviert. Es liegen zur Zeit keine klinischen Erfahrungen über Symptome bei nasaler Verabreichung höherer Dosen vor. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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 Synarel 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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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 Tode. 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 Leydigzellen. Die Befunde waren teilweise reversibel.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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. Tumore der Pankreasinseln, des Nebennierenrindenmarks, der Testes und Ovarien wurden nur in Langzeituntersuchungen bei Ratten beobachtet. Es wurde keine Metastasierung dieser Tumore beobachtet. In Untersuchungen an Affen, mit einer Dauer über ein Jahr mit hohen Dosen von Nafarelin, wurden keine Tumorentwicklung oder Gewebeproliferationen beobachtet.

Ausreichende Untersuchungen ergaben für Nafarelin keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

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 bis zu dem 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 Abnahme im Gewicht der Feten zu beobachten. Der Einfluss auf die Reproduktionsfunktion war reversibel nach Abbruch einer sechsmonatigen Behandlung.

13.3 Pharmakokinetik

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 Dekongestativa verabreicht wurden.

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.

13.4 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von intranasal verabreichtem Nafarelin beträgt etwa 3 %.

14. Sonstige Hinweise

Bei regelmäßiger Anwendung von Synarel 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 Synarel abgebrochen werden, und die Patientin muss auf die Möglichkeit einer Fehlgeburt hingewiesen werden.

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

Die hypophysär-gonadale Achse wird durch die Anwendung therapeutischer Dosen von Nafarelin gehemmt. Vier bis acht 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 werden könnten.

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 Mineralgehaltes 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. Sechs Monate nach

Behandlungsende lag der Wert für die gesamte Wirbelmasse, bestimmt mit derselben Methode, um 1,4 % unter dem Ausgangswert.

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der im Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

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

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Stehend und bei Raumtemperatur aufbewahren!

Vor Licht, Hitze (über 30°C) und Frost schützen!

16.a Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

Dieses Arzneimittel soll nicht dem Restmüll beigefügt, sondern zusammen mit seiner Verpackung bei an Vfw-REMEDICA teilnehmenden Apotheken abgegeben werden.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packungen mit 1 Sprühflasche mit 8 ml Lösung

Packungen mit 3 Sprühflaschen mit je 8 ml Lösung

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

April 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0

Fax: 08651/704-324