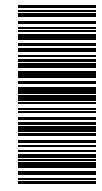




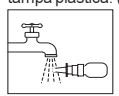
SYNAREL[®]

acetato de nafarelina

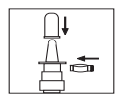


Limpeza do bico pulverizador

1. Segurar o frasco na posição horizontal. Enxaguar o bico com água morna, esfregando com os dedos ou com um pano macio, durante 15 segundos. (figura h)
2. Secar o bico pulverizador com um tecido macio e limpo. Recolocar o anel de segurança e a tampa plástica. (figura i)



(h)



(i)

Não tentar limpar o bico pulverizador com um objeto pontiagudo. Não tentar desmontar a bomba pulverizadora.

É importante limpar o bico pulverizador a cada utilização. Se isso não for feito, o orifício poderá entupir e obstruir a liberação da dose adequada do medicamento.

SYNAREL[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), protegido da luz. Manter o frasco na posição vertical em sua embalagem original.

Uma vez aberto, o conteúdo não deve ser utilizado por um período maior do que 30 dias. Cada frasco contém a quantidade de solução oral suficiente para 30 dias de tratamento (60 pulverizações). Ao término desse período, uma pequena quantidade de líquido permanece no frasco. Porém, não tentar aproveitar esse resíduo, pois estaria aplicando uma dose muito baixa, o que comprometeria a eficácia do tratamento.

POSOLOGIA

Cada pulverização de SYNAREL[®] libera aproximadamente 100 µL de solução, que corresponde a uma dose de 200 mcg de nafarelina.

A paciente deve inclinar a cabeça ligeiramente para trás, depois de aplicar o produto e obedecer a um intervalo de 30 segundos entre cada pulverização.

As doses recomendadas para cada indicação de SYNAREL[®] estão descritas na tabela a seguir:

Indicação	Posologia
Endometriose, incluindo alívio da dor	1 pulverização (200 mcg de nafarelina) em uma fossa nasal pela manhã e uma pulverização na outra fossa à tarde (dose total diária = 400 mcg). Iniciar o tratamento entre o 2° e o 4° dia do ciclo menstrual. Duração do tratamento: 3 a 6 meses, de acordo com a gravidade da doença e a resposta da paciente. Se a paciente não responder ao tratamento, aumentar 1 pulverização (200 mcg de nafarelina) em cada fossa nasal, duas vezes ao dia (dose total diária = 800 mcg). Duração do tratamento: 3 a 6 meses no máximo*.
Tratamento clínico do leiomioma uterino antes da miomectomia ou histerectomia planejada, incluindo alívio dos sintomas, redução do fibroma e do volume uterino	1 pulverização (200 mcg de nafarelina) em uma fossa nasal pela manhã e uma pulverização na outra fossa nasal à tarde (dose total diária = 400 mcg). Duração do tratamento: 3 meses.
Estimulação ovariana controlada prévia à fertilização <i>in vitro</i> .	1 pulverização em uma ou em ambas as fossas nasais pela manhã (200-400 mcg de nafarelina) e uma pulverização na outra ou em ambas as fossas nasais à tarde (dose total diária = 400 ou 800 mcg). Protocolo curto: nos protocolos "curtos", inicia-se a administração de GnRHa precocemente no ciclo folicular, com gonadotropinas exógenas (por exemplo, gonadotropina menopausiaca humana (hMG) adicionadas logo em seguida, enquanto o efeito "agudo" inicial do agonista está ocorrendo. Assim, o protocolo curto incorpora o efeito agudo como parte do processo de estimulação. O GnRHa continua a ser administrado concomitantemente, com doses variáveis de gonadotropinas por mais 10-15 dias, até que os folículos estejam grandes o suficiente. Nesse ponto, o agonista e as gonadotropinas são suspensos e administra-se hormônio gonadotrópico humano (hCG) para estimular o surto espontâneo de hormônio luteinizante (LH) e o desencadeamento dos processos que levam ao amadurecimento do óvulo. Os óvulos são, então, retirados dos folículos antes da ocorrência da ovulação espontânea. Protocolo longo: nos protocolos "longos" de estimulação ovariana controlada, inicia-se a administração de GnRHa no começo da fase folicular (2° dia) ou na metade ou final da fase lútea (em geral, 21° dia) do ciclo menstrual. O GnRHa é administrado até que o efeito agudo termine e ocorra a <i>down-regulation</i> hipofisária, evidenciada pelo aparecimento de sangramento como menstruação e, em alguns centros, pela determinação das concentrações séricas de estradiol, que aparecem diminuídas. Depois da <i>down-regulation</i> , que ocorre dentro de quatro semanas, a estimulação ovariana controlada é iniciada com gonadotropinas. A estimulação normalmente dura de 8-12 dias e, então, o agonista e as gonadotropinas são suspensos e o hormônio gonadotrópico coriônico humano (hCG) é administrado, seguido da coleta de óvulos. A preferência pelo protocolo "longo" ou "curto" depende de fatores como experiência do médico, características e história da paciente e fatores específicos da equipe, como sistemas de monitorização. Iniciar o tratamento no começo da fase folicular (2° dia) ou na metade da fase lútea (21° dia do ciclo menstrual). O tratamento deve ser mantido até ser atingida a <i>down-regulation</i> . Se esta não ocorrer num prazo de 12 semanas, a nafarelina deve ser descontinuada. Quando ocorrer <i>down-regulation</i> (usualmente em 4 semanas), o tratamento com gonadotropina deve ser adicionado à nafarelina até se atingir um estágio adequado de desenvolvimento folicular, quando então, ambos os fármacos são descontinuados e inicia-se a administração de gonadotropina coriônica para induzir a ovulação.

* Pacientes com recorrência dos sinais e sintomas da endometriose podem repetir o tratamento com a dose de 400 mcg/dia, durante 3 meses, desde que tenha decorrido o prazo de 6 meses do término do primeiro tratamento. Recomenda-se a avaliação da densidade óssea antes de iniciar o retratamento, para assegurar-se de que os valores situam-se dentro dos limites da normalidade.

No término do tratamento indicado pelo médico, ainda existe um remanescente do produto no frasco, que não deve ser reaproveitado, pois neste caso, a dose aplicada seria muito baixa, comprometendo a eficácia do tratamento.

Em caso de omissão de dose: Se a paciente esquecer de administrar uma dose no horário correto, instrua-a a fazê-lo imediatamente e reiniciar o tratamento regularmente nos horários habituais. No entanto, se houver esquecimento de uma ou mais doses, pode ocorrer sangramento vaginal. Pode ocorrer também ovulação. Neste caso, se a paciente teve relações sexuais sem o uso de métodos contraceptivos haverá risco de gravidez. A paciente deve ser instruída a consultar um médico quando houver interrupção do tratamento para confirmar que não esteja grávida.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral
Da mesma forma que com outros fármacos desta classe, foi relatada a ocorrência de cistos ovarianos durante os primeiros dois meses de terapia com nafarelina. A maioria desses eventos ocorreu em pacientes com síndrome do ovário policístico. Este aumento de cistos pode apresentar resolução

espontânea, em geral, depois de quatro a seis semanas de tratamento; mas, em alguns casos, pode requerer descontinuação do fármaco e intervenção cirúrgica.

Se os sintomas da endometriose recorrerem após um período de tratamento, demandando a repetição da terapia, recomenda-se a avaliação da densidade óssea antes de iniciar o novo tratamento, para assegurar que os valores situam-se dentro dos limites da normalidade. O retratamento não pode ser recomendado uma vez que não estão disponíveis dados de segurança para sua realização. A eficácia do tratamento da endometriose em mulheres abaixo de 18 anos não foi estabelecida.

Se a utilização de um descongestionante nasal for necessária, recomenda-se a administração pelo menos 2 horas após a aplicação da nafarelina. Se a paciente espirrar durante ou imediatamente após a aplicação da nafarelina a absorção do fármaco pode ser prejudicada. Portanto, neste caso, recomenda-se repetir a aplicação.

A administração de nafarelina em doses terapêuticas inibe o eixo hipófise-gonadal. A função normal do sistema hipófise-gonadal é restaurado normalmente entre 4 e 8 semanas após a descontinuação do tratamento. Portanto, as provas funcionais do eixo hipófise-gonadal efetuadas durante o tratamento ou neste período de 4 a 8 semanas, são de difícil interpretação.

Uso durante a gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

SYNAREL[®] (acetato de nafarelina) não deve ser utilizado durante a gravidez ou na suspeita de gravidez, pois pode causar dano fetal. Estudos em ratos revelaram anomalias fetais com a administração de nafarelina durante o período de organogênese: houve aumento da mortalidade e diminuição do peso fetal, relacionados com a dose administrada. Os efeitos sobre a mortalidade fetal em ratos são consequências esperadas da alteração nos níveis hormonais induzida pelo fármaco.

Antes de se iniciar o tratamento com nafarelina, deve-se assegurar que a paciente não esteja grávida. O uso regular de SYNAREL[®] nas doses recomendadas, usualmente inibe a ovulação e a menstruação, porém a contracepção não está assegurada. Se a paciente esquecer de algumas doses durante o tratamento, pode ocorrer ovulação e, conseqüentemente, o potencial de concepção existe. Durante o tratamento, deve-se evitar a gravidez utilizando métodos contraceptivos de barreira (diáfragma, dispositivo intra-uterino ou preservativos), e não anticoncepcionais orais. Se a paciente engravidar durante o tratamento, a administração do medicamento deve ser suspensa e a paciente deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

Uso durante a lactação
Não se sabe se a nafarelina é excretada pelo leite materno. Portanto, como medida de segurança, não se deve fazer uso de nafarelina durante o período de amamentação.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas
Não são conhecidos efeitos do fármaco na habilidade de dirigir e operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A nafarelina não causa interações de ordem farmacocinética, uma vez que sua degradação é devida à ação das peptidases e não ao sistema enzimático P-450.

Dado que a ligação proteica (principalmente à albumina) da nafarelina ocorre na proporção de apenas cerca de 80%, as interações medicamentosas derivadas da ligação às proteínas plasmáticas são pouco prováveis. A administração de um vasoconstritor 30 minutos antes da nafarelina diminui a absorção desta.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O início do tratamento com nafarelina pode causar exacerbação transitória da endometriose e de outros sintomas do desequilíbrio estrogênico. O tratamento crônico pode induzir um estado menopáusico. Em aproximadamente 0,2% das pacientes ocorrem sintomas sugestivos de hipersensibilidade ao fármaco, como dor no peito, prurido, rash, dispnéia e urticária.

Nos estudos clínicos controlados conduzidos com a dose de 400 mcg/dia de nafarelina, as reações adversas relacionadas mais frequentemente foram do tipo hipostrogênico (incluindo alterações da libido, labilidade emocional, cefaleia, fôgachos, insônia, ressecamento vaginal) e do tipo androgênico (incluindo acne, alterações do peso, redução das mamas, edema, hirsutismo, mialgia, seborréia e irritação da mucosa nasal). Em outros estudos clínicos e durante a farmacovigilância pós-comercialização da nafarelina, foram observados alopecia, sintomas artíficos, depressão e parestesia. Também podem ocorrer alterações da pressão sanguínea e, muito raramente, hemorragia uterina.

Alterações na densidade óssea

Em adultos, após seis meses de tratamento com nafarelina, ocorreu diminuição muito pequena no conteúdo mineral do rádio distal e do segundo metacarpo. Ocorreu uma redução na densidade óssea trabecular vertebral e na massa vertebral total, em média de 8,7% e 4,3%, respectivamente. A recuperação substancial do osso ocorreu durante o período pós-tratamento. A massa óssea vertebral total, medida por absorciometria diminuiu, em média, 3,9% ao final do tratamento. A massa óssea vertebral total média, examinada por absorciometria bifotônica seis meses após o final do tratamento foi de 1,4% abaixo dos níveis pré-tratamento. Em pacientes com história familiar de osteoporose, ou que fazem uso de álcool e/ou tabaco, ou que fazem tratamento com fármacos conhecidos por reduzir a massa óssea, tais como anticonvulsivantes ou corticosteróides, há maior risco de perda do conteúdo mineral ósseo durante o tratamento.

Alteração em testes laboratoriais

Enzimas plasmáticas: o monitoramento laboratorial regular durante o tratamento com SYNAREL[®] revelou que os níveis de SGOT e SGTP estavam mais de duas vezes acima do limite normal. Não foi constatada nenhuma outra evidência clínica ou laboratorial de alteração na função hepática e os níveis retornaram ao normal quando a administração foi interrompida. Lipídios: durante os estudos clínicos constatou-se que 9% dos pacientes tratados com SYNAREL- 400 µg/dia e 2% dos pacientes tratados com danazol apresentavam níveis totais de colesterol acima de 250 mg/dL. Estes pacientes mantiveram os níveis de colesterol acima de 250 mg/dL até o final do tratamento. Para os pacientes que passaram por um pré-tratamento, apresentando níveis de colesterol abaixo de 250 mg/dL, 6% do grupo tratado com SYNAREL- 400 µg/dia e 18% do grupo tratado com danazol apresentaram níveis de colesterol acima de 250 mg/dL no pós-tratamento. A média dos níveis totais de colesterol, antes do tratamento, foi de 191.8 (4.3) mg/dL no grupo tratado com SYNAREL[®] e 193,1 (4.6) mg/dL no grupo tratado com danazol. No final do tratamento, a média dos níveis totais de colesterol foi de 204.5 (4.8) mg/dL no grupo tratado com SYNAREL[®] e 207,7 (5,1) mg/dL no grupo tratado com danazol. Os valores finais obtidos em relação aos valores iniciais foram estatisticamente significativos (p < 0,05) para ambos os grupos. Triglicérides: estudos clínicos revelaram que 12% dos pacientes tratados com SYNAREL[®] e 7% dos pacientes tratados com danazol apresentaram níveis de triglicérides acima do limite de 150 mg/dL.

SUPERDOSE

Não há experiência clínica com superdoses de nafarelina. Em caso de absorção oral acidental, a nafarelina sofre degradação enzimática em nível do trato gastrointestinal sendo, portanto, inativada.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original, à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), fora do alcance da luz.

IV) Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho. Reg. MS - 1.224 e 0080. Resp. Téc.: Dra. Maria Rita Maniezi CRF-SP nº 9.960-SP

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC Caguas, PR 00725 - Porto Rico

Importado e distribuído por: ZODIAC PRODUTOS FARMACÉUTICOS S/A. Sede: Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400 Pindamonhangaba - SP C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 Indústria Brasileira SAC: 0800-166575 cód.: 349040.00



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SYNAREL[®]
Acetato de nafarelina

FORMA FARMACÉUTICA
Solução nasal

APRESENTAÇÃO
2 mg/ml. Embalagem com 1 frasco de 8 mL com válvula

USO INTRANASAL

USO RESTRITO A PACIENTES DO SEXO FEMININO E ADULTAS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução nasal contém:
Acetato de nafarelina (equivalente a 2,00 mg de nafarelina base)..... 2,35 mg
Excipientes: sorbitol, cloreto de benzalcônio, ácido acético glacial, hidróxido de sódio ou ácido clorídrico, água purificada.
Uma dose corresponde a 0,100 ± 0,020 mL, que contém 0,160 a 0,240 mg de nafarelina base. Cada aplicação nasal libera 200 mcg de nafarelina.

II) INFORMAÇÕES À PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

SYNAREL[®] atua estimulando a secreção de alguns hormônios. Seu início de ação é cerca de 20 minutos após a aplicação.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

SYNAREL[®] é indicado no tratamento da endometriose genital e extragenital, incluindo alívio da dor e redução das lesões endometriais, no tratamento clínico do leiomioma uterino antes da miomectomia ou histerectomia planejada, incluindo alívio dos sintomas, redução do fibroma e do volume uterino e para estimulação ovariana controlada prévia à fertilização *in vitro*.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações
SYNAREL[®] é contra-indicado a pacientes que apresentem hipersensibilidade a nafarelina, a análogos de agonistas do hormônio de liberação da gonadotropina (GnRH) ou a qualquer componente do produto. SYNAREL[®] é também contra-indicado a mulheres grávidas (ou a pacientes que possam se tornar grávidas), lactantes e a pacientes com sangramento vaginal de causa não determinada. **Este medicamento é contra-indicado para uso pediátrico e para pacientes do sexo masculino.**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Advertências e Precauções

O tratamento com SYNAREL[®] deve suspender a menstruação. Se, apesar de fazer o tratamento corretamente, sem esquecer nenhuma dose, você continuar menstruando, avise seu médico, pois é possível que a dose tenha que ser aumentada. **Uso durante a gravidez:** SYNAREL[®] não deve ser utilizado durante a gravidez. Você deve ter certeza de que não está grávida antes de iniciar o tratamento. Durante a terapêutica com SYNAREL[®], você deve evitar a gravidez utilizando métodos contraceptivos de barreira, como diáfragma, dispositivo intra-uterino (DIU) ou preservativos. **NAO UTILIZE PÍLULA ANTICONCEPCIONAL.** Se você esquecer de aplicar algumas doses de SYNAREL[®] durante o tratamento, pode ocorrer ovulação e, conseqüentemente, você pode engravidar.

Uso durante a amamentação: não se sabe se a nafarelina passa para o leite materno. Portanto, como medida de segurança, não utilize SYNAREL[®] durante o período de amamentação.

Interações Medicamentosas

O tratamento com SYNAREL[®] pode provocar a perda de densidade óssea. Esse risco é maior em pacientes fumantes, ou que fazem uso excessivo de bebidas alcoólicas, ou com história familiar de osteoporose ou que estejam sob tratamento com fármacos que por si só já produzem perda de massa óssea, como anticonvulsivantes ou corticosteróides. Se você sofre de rinite consulte seu médico sobre o uso de descongestionantes nasais. Se o uso de descongestionante nasal for necessário durante o tratamento com SYNAREL[®], a aplicação do descongestionante só poderá ser feita 2 horas após a aplicação de SYNAREL[®].

Atenção: este medicamento contém açúcar. Portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

Para casos de endometriose, realizar uma pulverização em uma fossa nasal pela manhã e uma pulverização na outra fossa nasal à tarde (dose total diária = 400 µg) Iniciar o tratamento entre o 2° e 4° dia do ciclo menstrual.

No tratamento do leiomioma uterino, realizar uma pulverização em uma fossa nasal pela manhã e uma pulverização na outra fossa nasal à tarde (dose total diária = 400 µg).

Para estimulação ovariana controlada prévia a fertilização *in vitro* realizar uma pulverização em uma ou em ambas as fossas nasais pela manhã e uma pulverização na outra ou em ambas as fossas nasais à tarde (dose total diária = 400 µg a 800 µg).

Evite espirrar durante ou imediatamente após a aplicação de SYNAREL[®] para não prejudicar a absorção do fármaco. Contudo, se você espirrar quando estiver aplicando o produto, repita a aplicação. Siga as instruções para a aplicação descritas acima para aplicar SYNAREL[®]. Se você esquecer de administrar uma dose no horário correto, faça-o assim que lembrar e, então, reinicie o tratamento regularmente nos horários habituais, de manhã e à tarde.

No entanto, se houver esquecimento de uma ou mais doses, pode ocorrer sangramento vaginal. Pode ocorrer também a liberação de um óvulo do ovário (ovulação) neste caso, se você manteve relação

sexual sem o uso de métodos contraceptivos, você pode engravidar. Então, é importante consultar um médico quando há interrupção do tratamento para confirmar que você não esteja grávida (por isso é muito importante usar um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento com SYNAREL®). No caso de várias pulverizações de uma vez, procure o médico imediatamente.

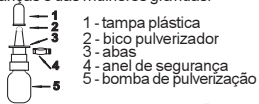
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Instruções para a aplicação de SYNAREL®

É muito importante que você não esqueça de aplicar nenhuma dose de SYNAREL®. Como sugestão, para auxiliá-la a lembrar da aplicação, deixe o frasco de SYNAREL® num local que facilmente irá lembrá-la de utilizá-lo, por exemplo, junto com sua escova de dentes. Marque num calendário a aplicação de cada dose e anote também o dia em que você começar a usar um novo frasco de SYNAREL®.

Como utilizar o frasco pulverizador

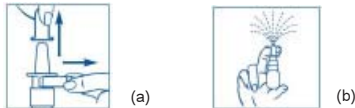
Atenção: evite inspirar a névoa durante o acionamento da bomba. Mantenha o produto longe do alcance das crianças e das mulheres grávidas.



Antes de utilizar o frasco de SYNAREL® pela primeira vez, você deve acionar a bomba de pulverização.

Siga os seguintes passos

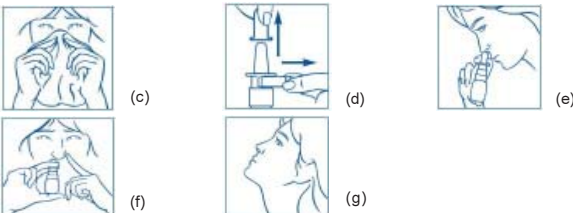
1. Remova o invólucro plástico do frasco. (figura a)
2. Remova o anel de segurança e a tampa plástica. (figura a)
3. Coloque os dois dedos sobre as abas (veja a figura b) e o plegar no fundo do frasco.
4. Segure o frasco na posição vertical e longe do rosto. Acione a bomba, empurrando as abas para baixo, aplicando uma pressão uniforme, de maneira rápida e firme, cerca de 7 a 10 vezes, até que ocorra a pulverização. Em geral, a pulverização aparece após 7 bombeamentos. (figura b)



5. Agora, a bomba de pulverização está acionada. Este acionamento só deve ser feito uma vez, quando você inicia um novo frasco de SYNAREL®. Você desperdiçará o medicamento se acionar a bomba a cada utilização e não terá solução nasal suficiente para os 30 dias de tratamento.

Como aplicar SYNAREL®

1. Assoar o nariz suavemente, para limpar ambas as fossas nasais antes de aplicar SYNAREL®. (figura c)
2. Remova o anel de segurança e a tampa plástica do frasco. Segure o frasco como descrito anteriormente. (figura d)
3. Incline a cabeça ligeiramente para a frente e coloque o bico do frasco dentro de uma das fossas nasais (não afunde muito o bico dentro da narina). Aponte o bico para trás e para o lado externo do seu nariz. (figura e)
4. Feche a outra narina com o dedo. (figura f)
5. Aplicando pressão uniforme sobre as abas do frasco, acione a bomba rápida e firmemente, apenas uma vez e, ao mesmo tempo, inspire suavemente. (figura f)
6. Retire o bico pulverizador do nariz e incline a cabeça para trás durante alguns segundos. Isto permite que o medicamento se espalhe pelo fundo da narina. (figura g)



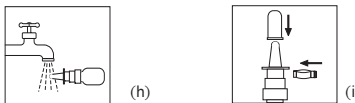
7. Não pulverize a outra narina a não ser que o seu médico tenha lhe dado instruções específicas para isso.

Informações importantes sobre a utilização de SYNAREL®

1. A bomba deve produzir uma pulverização fina, que só poderá ser obtida com um acionamento rápido e firme. É normal aparecerem algumas gotas maiores ou mesmo um pouco de líquido no interior da nevoa. Contudo, se a solução nasal sair da bomba sob forma de um jato de líquido, ao invés de uma névoa, o tratamento poderá ficar prejudicado. Neste caso, você deve retornar o frasco à farmácia onde foi adquirido ou entrar em contato com o nosso SAC. Não tente aumentar o orifício do bico do frasco. Se o orifício for aumentado, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL®.
2. A bomba de pulverização foi desenvolvida para liberar a quantidade certa do medicamento, não importando a força com que você a acione.
3. Limpe o bico do frasco após cada utilização (veja a seção "Limpeza do bico pulverizador"). A falta de limpeza pode resultar em entupimento do orifício, obstruindo a liberação da dose correta do medicamento.

Limpeza do bico pulverizador

1. Segure o frasco na posição horizontal. Enxágüe o bico com água morna, esfregando com os dedos ou com um pano macio, durante 15 segundos. (figura h)
2. Seque o bico pulverizador com um tecido macio e limpo. Recoloque o anel de segurança e a tampa plástica. (figura i)



Não tente limpar o bico pulverizador com um objeto pontiagudo. Não tente desmontar a bomba pulverizadora. É importante limpar o bico pulverizador a cada utilização. Se isso não for feito, o orifício poderá entupir e obstruir a liberação da dose adequada do medicamento.

IMPORTANTE: o tratamento com SYNAREL® deve ser ininterrupto - você não deve esquecer nenhuma dose para ser eficaz. Lembre-se de utilizar SYNAREL® uma vez pela manhã e uma vez à tarde. Além disso, anote a data em que você inicia cada frasco, de modo que consiga uma nova receita a tempo de adquirir um novo frasco e não interromper o tratamento. Com estas precauções, você fará o tratamento de maneira tranquila, sem esquecer nenhuma dose.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe ao seu médico a ocorrência de qualquer reação desagradável durante o tratamento com SYNAREL® tais como: sensação de calor, dor de cabeça, modificações do apetite sexual, ressecamento vaginal, irritação da mucosa nasal, instabilidade emocional, dores musculares, acne, diminuição do tamanho dos seios, insônia, alteração do peso, inchaço, aumento dos pêlos, oleosidade excessiva da pele, queda de cabelo, sintomas nas articulações, depressão, alterações na sensibilidade (por exemplo, formigamento) e outros efeitos que surgirem. SYNAREL® pode causar redução da densidade e perda do conteúdo mineral dos ossos durante o tratamento.

Alteração em testes laboratoriais:

A administração de SYNAREL® pode alterar resultados de diagnósticos pituitário-gonadotrópicos e funções gonadais conduzidas durante o tratamento e no período de 4 a 8 semanas após a descontinuação da terapia.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há experiência clínica com superdoses de nafarelina. Em caso de absorção oral acidental, a nafarelina sofre degradação enzimática em nível do trato gastrointestinal sendo, portanto, inativa.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

SYNAREL® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C), protegido da luz. Manter o frasco na posição vertical em sua embalagem original. Uma vez aberto, o conteúdo não deve ser utilizado por um período maior do que 30 dias. Cada frasco contém a quantidade de solução oral suficiente para 30 dias de tratamento (60 pulverizações). Ao término desse período, uma pequena quantidade de líquido permanece no frasco. Porém, não tente aproveitar esse resíduo, pois você estaria aplicando uma dose muito baixa, o que comprometeria a eficácia do tratamento. **Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A nafarelina é um decapeptídeo sintético análogo ao hormônio de liberação da gonadotropina (GnRH) natural, com potente atividade agonista. Administrada em doses únicas, a nafarelina estimula a secreção das gonadotropinas hipofisárias, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), com o consequente aumento da esteroidogênese ovariana e testicular.

No início do tratamento, pode ocorrer uma exacerbação transitória dos sintomas da endometriose. Com a repetição das doses, essa resposta estimulatória diminui gradualmente. A administração diária durante três a quatro semanas leva à diminuição da secreção das gonadotropinas hipofisárias e/ou à secreção de gonadotropinas de menor atividade biológica, com consequente supressão da esteroidogênese gonadal. Este bloqueio do eixo hipofisário-gonadal é reversível tão logo se suspenda o tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

A nafarelina passa rapidamente à circulação geral logo após a administração intranasal. A biodisponibilidade da solução nasal é, em média, de 2,8% (de 1,2% a 5,6%). A concentração plasmática máxima é obtida após 20 minutos da administração de uma dose de 400 mcg. São alcançados níveis plasmáticos de 0,62 ng/mL e 1,5 ng/mL, respectivamente, depois da administração de doses únicas de 200 e 400 mcg. A meia-vida plasmática está compreendida entre 2 e 4 horas. A administração de 200 ou 400 mcg de nafarelina, duas vezes ao dia, em 18 mulheres saudáveis por 22 dias não levou a acúmulo significativo do fármaco. Quando descongestionantes nasais foram utilizados 30 minutos antes da administração de nafarelina, a absorção da nafarelina foi diminuída.

Estudos *in vitro* usando plasma humano revelaram que a nafarelina liga-se às proteínas plasmáticas na proporção de 78 e 84%, principalmente à fração albumina. A taxa de ligação do GnRH natural está compreendida entre 22 e 25%.

Após administração subcutânea de nafarelina marcada com ¹⁴C em 3 indivíduos, 44 a 56% e 19 a 44% de radioatividade foram recuperadas na urina e nas fezes, respectivamente. Aproximadamente 3% da dose aparecem como fármaco inalterado na urina. A recuperação total da dose administrada foi, em média, de 83%. Seis metabólitos foram identificados, no entanto, suas atividades biológicas não foram determinadas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos abertos mostraram que a nafarelina é eficaz quando usada além de seis meses para o tratamento da endometriose^{1,2}. A administração de 200 mcg de nafarelina intranasal duas vezes ao dia foi feita adicionalmente por três meses para mulheres com sintomas contínuos de endometriose que tinham sido tratadas previamente com seis meses de nafarelina. Ambos os estudos mostraram diminuições significantes na dismenoréa, dispareunia, e dor pélvica (p < 0,01)^{1,2}.

A administração de 200 mcg de nafarelina intranasal, duas vezes ao dia durante seis meses, impediu o retorno dos sintomas em mulheres que tinham sido submetidas à cirurgia laparoscópica reducional para a endometriose sintomática³. Neste estudo randomizado, duplo-cego, mulheres receberam nafarelina ou placebo após a cirurgia. As mulheres tratadas com nafarelina demonstraram um maior tempo médio na necessidade de terapia alternativa para o retorno de seus sintomas da endometriose versus as mulheres tratadas com placebo (maior do que 24 meses versus 11,7 meses, respectivamente, p = 0,001)³.

Em um estudo multicêntrico, aberto, não randomizado, mulheres jovens (19-29 anos de idade) com sinais e sintomas de endometriose receberam 200 mcg de nafarelina duas vezes ao dia durante 24 semanas. Os sinais e sintomas da endometriose diminuíram significativamente (p = 0,0014) durante o tratamento e nas primeiras menstruações pós-tratamento⁴.

Em 11 pacientes com leiomioma uterino, o uso de 400 mcg duas vezes ao dia de nafarelina, por seis meses, foi efetivo na redução do volume uterino (diminuição de 57 ± 7%) e do tamanho do leiomioma (redução de 46 ± 9%). A média dos níveis séricos de hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e Estradiol foi reduzida significativamente com o uso de nafarelina.

A utilização de uma dose mais baixa (200 mcg três vezes ao dia até o dia da administração da gonadotropina coriônica humana) de nafarelina durante a estimulação ovariana para a fertilização *in vitro* foi mais efetiva do que uma dose alta (200 mcg duas vezes ao dia como estimulação ovariana). No grupo de dosagem mais baixa, foram recuperados mais oócitos (p = 0,046) e mais oócitos foram fertilizados (p = 0,018)⁵. Por meio de uma revisão sistemática de nove estudos randomizados e controlados, mulheres tratadas com nafarelina (200 ou 400 mcg duas vezes ao dia ou 200 mcg três vezes ao dia) requereram menos ampolas de gonadotropina menopáusia humana (hMG)/FSH para a estimulação ovariana e menos dias de estimulação⁶.

¹ Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry K, Buttram VC Jr, Heinrichs LR, Soderstrom RM, Steinberger E, Lin JS. Retreatment with nafarelin for recurrent endometriosis symptoms: efficacy, safety, and bone mineral density. *Fertil Steril*. 1997; 67(6): 1013-8.
² Adamson GD, Heinrichs WL, Henzl MR, et al. Therapeutic efficacy and bone mineral density response during and following a three-month re-treatment of endometriosis with nafarelin (Synarel). *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1413-1418.

³ Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 1997 Nov; 68(5): 860-4.
⁴ Kurabayashi T, Takakura K, Tanaka K and Niigata Nafarelin Study Group. Treatment with nafarelin for endometriosis in young women. Efficacy, safety and lipid metabolism. *J Reprod Med*. 2000; 45(6): 454-60.

⁵ Andreyko JL, Blumenfeld Z, Marshall LA, Monroe SE, Hricak H, Jaffe RB. Use of an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin) to treat leiomyomas: assessment by magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158(4): 903-10.
⁶ Eigendy M, Afnan M, Holder R, et al. Reducing the dose of gonadotropin-releasing hormone agonist on starting ovarian stimulation: effect on ovarian response and in-vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 1998; 13(9): 2362-2365.

⁷ Wong JM, Foresta KA, Zhao SZ, Gersh GE, Kennedy SH. Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(1): 92-101.

INDICAÇÕES

SYNAREL® é indicado no tratamento da endometriose genital e extragenital, incluindo alívio da dor e redução das lesões endometriais, no tratamento clínico do leiomioma uterino antes da miomectomia ou histerectomia planejada, incluindo alívio dos sintomas, redução do fibroma e do volume uterino e para estimulação ovariana controlada prévia à fertilização *in vitro*.

CONTRA-INDICAÇÕES

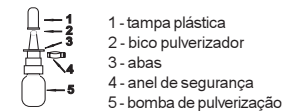
SYNAREL® é contra-indicado a pacientes que apresentem hipersensibilidade a nafarelina, a análogos de agonistas do hormônio de liberação da gonadotropina (GnRH) ou a qualquer componente do produto. SYNAREL® é também contra-indicado a mulheres grávidas (ou a pacientes que possam se tornar grávidas), lactantes e a pacientes com sangramento vaginal de causa não determinada.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Instruções para a aplicação de SYNAREL®
É muito importante que não seja esquecida nenhuma dose de SYNAREL®.

Como utilizar o frasco pulverizador

Atenção: evitar inspirar a névoa durante o acionamento da bomba. Manter o produto longe do alcance das crianças e das mulheres grávidas.



Antes de utilizar o frasco de SYNAREL® pela primeira vez, acionar a bomba de pulverização.

Seguir os seguintes passos

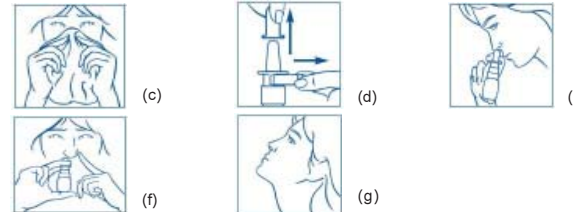
1. Remover o invólucro plástico do frasco. (figura a)
2. Remover o anel de segurança e a tampa plástica. (figura a)
3. Colocar os dois dedos sobre as abas (ver figura b) e o plegar no fundo do frasco.
4. Segurar o frasco na posição vertical e longe do rosto. Acionar a bomba, empurrando as abas para baixo, aplicando uma pressão uniforme, de maneira rápida e firme, cerca de 7 a 10 vezes, até ocorrer a pulverização. Em geral, a pulverização aparece após 7 bombeamentos. (figura b)



5. Agora, a bomba de pulverização está acionada. Este acionamento só deve ser feito uma vez, quando iniciar um novo frasco de SYNAREL®. Ocorrerá desperdício do medicamento caso acione a bomba a cada utilização e não terá solução nasal suficiente para os 30 dias de tratamento.

Como aplicar SYNAREL®

1. Assoar o nariz suavemente, para limpar ambas as fossas nasais antes de aplicar SYNAREL®. (figura c)
2. Remover o anel de segurança e a tampa plástica do frasco. Segurar o frasco como descrito anteriormente. (figura d)
3. Inclinar a cabeça ligeiramente para a frente e colocar o bico do frasco dentro de uma das fossas nasais (não afundar muito o bico dentro da narina). Apontar o bico para trás e para o lado externo do seu nariz. (figura e)
4. Fechar a outra narina com o dedo. (figura f)
5. Aplicando pressão uniforme sobre as abas do frasco, acionar a bomba rápida e firmemente, apenas uma vez e, ao mesmo tempo, inspirar suavemente. (figura f)
6. Retirar o bico pulverizador do nariz e inclinar a cabeça para trás durante alguns segundos. Isto permitirá que o medicamento se espalhe pelo fundo da narina. (figura g)



7. Não pulverizar a outra narina a não ser que o seu médico tenha lhe dado instruções específicas para isso.

Informações importantes sobre a utilização de SYNAREL®

1. A bomba deve produzir uma pulverização fina, que só poderá ser obtida com um acionamento rápido e firme. É normal aparecerem algumas gotas maiores ou mesmo um pouco de líquido no interior da nevoa. Contudo, se a solução nasal sair da bomba sob forma de um jato de líquido, ao invés de uma névoa, o tratamento poderá ficar prejudicado. Neste caso, retornar o frasco à farmácia onde foi adquirido ou entrar em contato com o nosso SAC. Não tente aumentar o orifício do bico do frasco. Se o orifício for aumentado, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL®.
2. A bomba de pulverização foi desenvolvida para liberar a quantidade certa do medicamento, não importando a força com que for acionada.
3. Limpe o bico do frasco após cada utilização (ver seção "Limpeza do bico pulverizador"). A falta de limpeza pode resultar em entupimento do orifício, obstruindo a liberação da dose correta do medicamento.