



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.

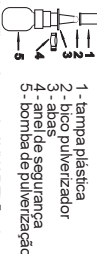
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

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 começou a usar um novo frasco de SYNAREL[®].

Como utilizar o frasco pulverizador

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

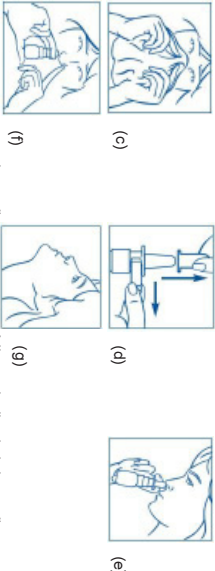
1. Remova o invólucro plástico do frasco. (figura a)
2. Remova o anel de segurança e a tampa plástica. (figura a)
3. Coloque os dois dedos sobre as abas (veja a figura b) e o polegar no fundo do frasco. Segure o frasco na posição vertical e longe do rosto. Aponte a bomba, mantendo as abas para baixo, 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 bombamentos. (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. Assear 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. Siga o frasco como descrito anteriormente. (figura d)
3. Incline e cabeceja ligeiramente para a frente e coloque o bico do frasco dentro de uma das fossas nasais (bico alinhado muito o bico dentro da narina). Aponte o bico para trás e para o lado externo. Feche a outra narina com o dedo. (figura f)
4. 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)
5. 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)
- 6.



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 se poderá ser obtida com um acionamento rápido e firme. É normal aparecerem alguns pontos maiores ou mesmo um pouco de líquido no interior da narina. 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 à tampa da embalagem e acionar o orifício do bico do frasco. Se o orifício for aumentado, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL[®] no seu frasco. Se o orifício for diminuído, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL[®] no seu frasco. Se o orifício for aumentado, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL[®] no seu frasco. Se o orifício for diminuído, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL[®] no seu frasco.
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.
- 4.



1. **Limpeza do bico pulverizador**
Siga o frasco na posição horizontal. Enxágue 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 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 interrompido - 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, insonia, alteração do peso, inchaço, aumento dos pelos, 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.

CONDUZA EM CASO DE SUPERDOSE

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

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

SYNAREL[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C), protegido da luz. Mantenha 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 permanecerá 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 nafarelin é um decapeptídeo sintético análogo ao hormônio de liberação da gonadotropina (GnRH) natural, com potente atividade agonista. Administrada em doses únicas, a nafarelin 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, logo, a secreção de gonadotropinas de menor atividade biológica, com consequente supressão da esteroidogênese gonadal. Este bloqueio do eixo hipofisário-gonadal é reversível logo se suspenda o tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

A administração intranasal de uma única inalação oral após a administração intranasal. A biodisponibilidade de 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 ou 400 mcg. A meia-vida plasmática está compreendida entre 2 e 4 horas. A administração de 200 ou 400 mcg de nafarelin, duas vezes ao dia, em 18 mulheres saudáveis por 22 dias não levou a nenhum significado do fármaco. Quando descongestionantes nasais foram utilizados 30 minutos antes da administração de nafarelin, a absorção da nafarelin foi diminuída. Estudos *in vitro* usando plasma humano revelaram que a nafarelin 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 nafarelin marcada com ¹⁴C em 3 indivíduos, 44 a 56% e 10 a 44% de radioatividade foram excretadas na urina e nas fezes, respectivamente. Aproximadamente 3% da dose foi excretada na urina e nas fezes, respectivamente, após administração intranasal de 400 mcg. Seis metabólitos foram identificados, no entanto, suas atividades biológicas não foram determinadas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dos estudos abertos mostraram que a nafarelin é eficaz quando usada além de seis meses para o tratamento da endometriose^{1,2}. A administração de 200 mcg de nafarelin 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 nafarelin. Ambos os estudos mostraram diminuições significantes na dismenorréia, dispareunia, e dor pélvica ($p \leq 0,01$).² A administração de 200 mcg de nafarelin intranasal, duas vezes ao dia durante seis meses, impediu o retorno dos sintomas em mulheres que tinham sido submetidas a cirurgia laparoscópica reducional para a endometriose sintomática. Neste estudo randomizado, duplo-cego, mulheres receberam nafarelin ou placebo após a cirurgia. As mulheres tratadas com nafarelin demonstraram um maior tempo mediano até a recorrência dos sintomas, além de uma menor taxa de recorrência dos sintomas. As mulheres tratadas com placebo (maior do que 24 meses versus 11,7 meses, respectivamente, $p = 0,001$). Em um estudo multicêntrico aberto, não randomizado, mulheres jovens (19-29 anos de idade) com sinais e sintomas de endometriose receberam 200 mcg de nafarelin 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-tratamento.³

Em 11 pacientes com leiomioma uterino, o uso de 400 mcg duas vezes ao dia de nafarelin, por seis meses, foi efetivo na redução do volume uterino (diminuição de $5 \pm 7\%$) e do tamanho do leiomioma (redução de $46 \pm 9\%$). A medida dos níveis séricos de hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e gonadotropina coriônica humana durante a estimulação ovariana para a fertilização *in vitro* foi mais efetiva do que uma dose alta (200 mcg duas vezes ao dia com estimulação ovariana). No grupo de dosagem mais baixa, foram recuperados mais oócitos ($p = 0,046$) e mais oócitos foram fertilizados ($p = 0,018$).⁴ Por meio de uma revisão sistemática de nove estudos randomizados e controlados, mulheres tratadas com nafarelin (200 ou 400 mcg duas vezes ao dia ou 200 mcg três vezes ao dia) tiveram menos complicações de gonadotropina menopausa humana (hMG)/FSH para a estimulação ovariana a menos dias de estimulação.⁵

¹ Hornstein MD, Yuzpe AA, Buryk K, Butttram 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):1013-5.
² Endicott J, Gosselin J, Hertz MR, et al. Therapeutic efficacy and bone mineral density responses during and following a three-month treatment of endometriosis with nafarelin (Synarel). *J Clin Obstet Gynecol*. 1997; 177: 1413-1418.

³ Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs VL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;Nov;68(5):860-4.
⁴ Kutayashahi T, Takakawa K, Tanaka K and Nigata Nafarelin Study Group. Treatment with nafarelin for endometriosis in young women. Efficacy, safety and lipid metabolism. *J Reprod Med*. 2000;45(6):454-459.
⁵ Andriewski JL, Blumenthal Z, Marshall LA, Morcos SE, Hickok 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*. 1998; 178(4):903-10.
⁶ Egebru VM, Arian 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(6):2582-2585.
⁷ 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 alívio da miomectomia ou histerectomia planejada, incluindo alívio dos sintomas, redução do fibroma e do volume uterino e para estimulação ovariana controlada prévia a fertilização *in vitro*.

CONTRA-INDICAÇÕES

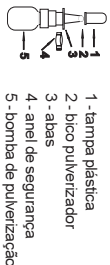
SYNAREL[®] é contra-indicado a pacientes que apresentem hipersensibilidade a nafarelin, a análogos de agonistas do hormônio de liberação da gonadotropina (GnRH) ou a qualquer componente do produto. SYNAREL[®] é também contra-indicado a mulheres grávidas (a pacientes que possam se tornar grávidas), lactantes 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[®] são muito importantes que não seja esquecida nenhuma dose de SYNAREL[®].

Como utilizar o frasco pulverizador

Antes de utilizar o frasco de SYNAREL[®] pela primeira vez, acionar a 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.

Siga os seguintes passos

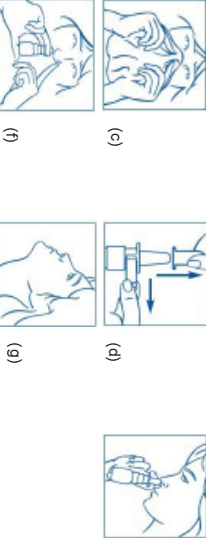
1. Remover o invólucro plástico do frasco. (figura a)
2. Remover o anel de segurança e a tampa plástica. (figura a)
3. Colocar os dois dedos sobre as abas (ver figura b) e o polegar no fundo do frasco. Segurar o frasco na posição vertical e longe do rosto. Aponte a bomba, mantendo as abas para baixo, 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 bombamentos. (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. Assear 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 o corpo ligeiramente para a frente e colocar o bico do frasco dentro de uma das fossas nasais (bico alinhado muito o bico dentro da narina). Apontar o bico para trás e para o lado externo do seu nariz. (figura e)
4. Fechando 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 permite 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 se poderá ser obtida com um acionamento rápido e firme. É normal aparecerem alguns pontos maiores ou mesmo um pouco de líquido no interior da narina. 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, retorne o frasco à tampa onde foi adquirido ou entrar em contato com o nosso SAC.
2. Não tente aumentar o orifício do bico do frasco. Se o orifício for aumentado, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL[®] no seu frasco. Se o orifício for diminuído, a bomba liberará uma dose inadequada de SYNAREL[®] no seu frasco.
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.
- 4.