

Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction
de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* suivie d'un
transfert d'embryons*

SYNAREL®

NAFARELINE



Remb. Séc. Soc.
65%*

Un flacon = 60 pulvérisations

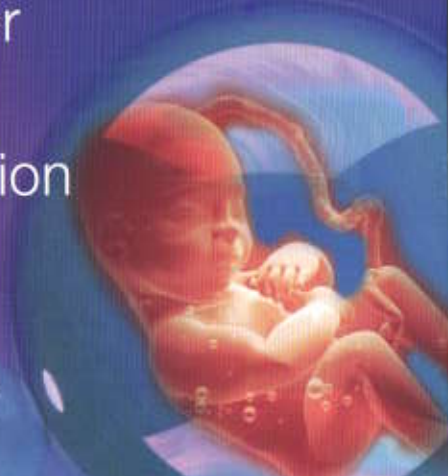
* Uniquement Multiple Communication - 31/03/11 - 11/11 - 60 Tous droits réservés Pfizer, S05-2011 en accord de 31/03/11 - 60 Tous droits réservés Pfizer, S05-2011 en accord de 31/03/11 - 60 Tous droits réservés Pfizer, S05-2011 en accord de 31/03/11

Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction
de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* suivie d'un
transfert d'embryons*

SYNAREL®

NAFARELINE

Conseils à prodiguer
aux patientes pour
une bonne administration



* Indication prise en charge à 65%, JORF daté du 2/03/2011



* Indication prise en charge à 65%, JORF daté du 2/03/2011



Des gestes simples pour les patientes (1)

● Avant la 1^{ère} utilisation

- 1. Retirer le capuchon protecteur**, puis le clip de sécurité. Le clip de sécurité puis le capuchon seront remis en place après chaque utilisation.
- 2. Appliquer deux doigts sur la bague** de chaque côté de l'embout et le pouce sur le fond du flacon
- 3. Amorcer la pompe** : plusieurs pressions rapides et fermes jusqu'à apparition d'une première pulvérisation



● La pulvérisation

- 1. Se moucher avant l'administration**
Le mouchage facilite l'absorption du produit
- 2. La tête légèrement en avant, introduire l'embout vers l'arrière du nez en gardant le flacon bien vertical**
- 3. Fermer l'autre narine avec le doigt**
- 4. Exercer une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon en inspirant doucement**
- 5. Après la pulvérisation, pencher légèrement la tête en arrière**



Nettoyer l'embout une à deux fois par semaine (à chaque utilisation en cas de rhume) pour un fonctionnement correct de la pompe

Répondre aux questions les plus fréquentes ⁽¹⁾

• Que faire en cas d'**oubli** d'une pulvérisation ?

- Le traitement ne doit pas être interrompu ni oublié
- En cas d'oubli d'une dose, contacter immédiatement son médecin
- Pour faciliter l'observance, la patiente peut noter la prise de chaque dose dans un carnet de suivi

• Que faire en cas de **rhume** ?

- Continuer le traitement, il n'y a aucune contre-indication
- Se moucher soigneusement avant la pulvérisation
- Si utilisation d'un décongestionnant intranasal, faire la pulvérisation au moins 30 minutes avant l'utilisation du décongestionnant

• Quelle est la **durée** d'utilisation d'un flacon ?

- Chaque flacon contient suffisamment de produit pour l'amorçage de la pompe et 60 pulvérisations
- La quantité de produit contenue dans un flacon permet 30 jours de traitement à la posologie d'une pulvérisation matin et soir et 15 jours de traitement à la posologie de 2 pulvérisations matin et soir
- A la fin des 30 ou des 15 jours, une petite quantité de liquide reste au fond du flacon. Ne pas essayer de l'utiliser, les doses pulvérisées seraient alors trop faibles ou inégales et l'efficacité du traitement serait diminuée

DÉNOMINATION : SYNAREL® 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Acétate de nafaréline : Quantité correspondant à nafaréline base : 0,201 mg Pour une dose*. * Une dose correspond à 0,100 ml +/- 0,02 ml contenant 0,160 à 0,240 mg de nafaréline base. Ce médicament contient du chlorure de benzalkonium, excipient à effet notoire. Voir la liste complète des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour pulvérisation nasale. **DONNÉES CLINIQUES :** • **Indications thérapeutiques :** Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV). L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus. La durée du traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique « Effets indésirables »). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH. **Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons :** • **Posologie et mode d'administration :** • **Posologie :** **Endométriose :** Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle. La posologie recommandée est de 400 microgrammes par 24 heures en deux prises à raison d'une pulvérisation équivalente à 200 microgrammes de nafaréline dans une narine le matin et d'une pulvérisation dans l'autre narine le soir. Chez certaines patientes la dose quotidienne de 400 microgrammes peut s'avérer insuffisante pour obtenir l'aménorrhée. Dans ce cas, la dose pourra être portée à 400 microgrammes deux fois par jour (une pulvérisation dans chaque narine matin et soir). Dans tous les cas, il est indispensable de respecter une administration biquotidienne. La durée de traitement est au maximum de 6 mois, en raison du risque d'ostéoporose (voir rubrique « Effets indésirables »). Il est nécessaire d'expliquer à la patiente comment utiliser correctement le flacon nébuliseur et d'insister sur l'importance du respect de la posologie quotidienne et du caractère continu du traitement. Celui-ci devra être poursuivi sans interruption même si la patiente est enrhumée. Il convient d'informer les patientes que l'utilisation du flacon au-delà d'un traitement de 30 jours (400 microgrammes/jour) ou de 15 jours (800 microgrammes/jour) peut entraîner la délivrance de quantités insuffisantes. **CTJ :** De 4,58€ à 9,15€. **Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons :** La posologie recommandée est : - en protocole court : de 400 µg par jour soit une pulvérisation dans une narine le matin (200 µg) et une pulvérisation dans la narine controlatérale le soir (200 µg), - en protocole long : de 400 µg par jour soit 1 pulvérisation le matin (200 µg) et 1 pulvérisation le soir (200 µg) par jour en première intention, avec augmentation à 800 µg par jour soit 2 pulvérisations le matin (400 µg) et 2 pulvérisations le soir (400 µg) en cas d'échec de désensibilisation lors d'un précédent cycle. **CTJ :** De 4,58€ à 9,15€. **Mode d'administration :** Pour éviter tout oubli, la patiente peut noter chaque jour, la prise de chaque dose sur un calendrier en prenant soin de noter la date de la première utilisation du flacon. **Avant la première utilisation :** • amorcer la pompe en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse. Le flacon est alors prêt à l'emploi. Cette opération d'amorçage de la pompe n'est à réaliser que lors de la première utilisation. **Instructions d'utilisation :** • Le mouchage facilitera l'absorption du produit pulvérisé. • Si l'utilisation d'un décongestionnant nasal est nécessaire pendant le traitement avec la nafaréline, faire la pulvérisation de nafaréline au moins 30 minutes avant l'utilisation du décongestionnant. • Placer deux doigts sur la bague de chaque côté de l'embout et le pouce sur le fond du flacon. • La tête légèrement en avant, introduire l'embout vers l'arrière du nez en veillant à ce que le flacon reste bien en position verticale. • Fermer l'autre narine avec le doigt. Tout en inspirant doucement, exercer une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon. • Après la pulvérisation, pencher légèrement la tête en arrière de manière à assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez. **Nettoyage de l'embout :** • Pour assurer un fonctionnement correct de la pompe, nettoyer l'embout 1 à 2 fois par semaine de façon à enlever tout résidu en tenant le flacon en position horizontale et en plaçant l'embout sous un filet d'eau. En cas de rinçage, effectuer ce nettoyage après chaque utilisation. **IMPORTANT :** Ne pas nettoyer l'embout du flacon pulvérisateur avec un objet pointu. Ceci pourrait l'endommager. Ne pas essayer de démonter la pompe : le flacon serait alors inutilisable. • **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants du produit. - Hémorragie génitale de cause non déterminée. • **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** L'absence de grossesse doit être confirmée avant de débiter le traitement. Si l'utilisation d'un décongestionnant nasal est nécessaire pendant le traitement avec la nafaréline, il est recommandé de l'administrer au moins 30 minutes après la nafaréline. **Endométriose :** L'utilisation régulière de nafaréline, aux doses recommandées, inhibe l'ovulation. En cas d'oubli de plusieurs doses, une ovulation peut se produire avec un risque de grossesse. En cas de grossesse survenant durant le traitement, il conviendra d'arrêter l'administration de nafaréline. La patiente devra être informée des risques de fausse couche. **Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation :** L'induction de l'ovulation ne doit être réalisée que sous étroite surveillance médicale avec contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers : dosage rapide de l'estradiol plasmatique, échographies (voir rubrique « Effets indésirables »). En cas de réponse excessive des ovaires, il est recommandé d'interrompre le cycle de traitement en cessant les injections de gonadotrophines. En raison de la présence de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** La nafaréline n'est pas susceptible de contribuer à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. En effet, la dégradation est principalement due à l'action de peptidases et non à celles des systèmes enzymatiques à

cytochrome P-450. De plus, la nafaréline n'étant liée qu'à 80% environ aux protéines plasmatiques (albumine), les interactions médicamenteuses en rapport avec les liaisons aux protéines sont peu probables. **Examens para-cliniques :** L'administration de nafaréline aux doses thérapeutiques entraîne une inhibition du système hypophyso-gonadique. Le fonctionnement normal du système est habituellement restauré entre 4 à 8 semaines après arrêt du traitement. Les tests d'exploration de l'axe hypophyso-gonadique effectués pendant le traitement et pendant cette période de 4 à 8 semaines seront en conséquence perturbés. • **Grossesse et allaitement :** **Grossesse :** Les analogues de la GnRH sont actuellement utilisés comme inducteurs de l'ovulation, en association avec les gonadotrophines, en vue d'obtenir une grossesse. La grossesse ne représente donc pas une indication de ces produits. Toutefois, l'expérience montre que certaines femmes, après induction de l'ovulation lors d'un précédent cycle, développent une grossesse sans en avoir connaissance et entreprennent de ce fait une nouvelle stimulation ovarienne. Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes : Chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'utilisation des analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. **Allaitement :** En l'absence de données concernant le passage de la nafaréline dans le lait et les effets éventuels sur l'enfant nourri au sein, la nafaréline ne devra pas être utilisée en cas d'allaitement. • **Effets indésirables :** **Liés au mode d'action du produit et à l'hypoestrogénie induite :** - Rouffées de chaleur, céphalées, modification de la libido, sécheresse vaginale, métrorragies, instabilité émotionnelle, myalgies, diminution du volume mammaire. - Modification de la densité osseuse : après 6 mois de traitement, une réduction d'environ 8,7% de la densité de l'os trabéculaire ventral et une baisse de la masse osseuse vertébrale de l'ordre de 4,6% ont été mises en évidence. En revanche, on n'a observé que peu, ou pas de diminution de la teneur minérale de l'os compact mesurée au niveau de l'extrémité distale du radius et du 2^{ème} métacarpe. Une restauration substantielle de l'os est survenue après arrêt du traitement. L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. - L'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent s'observer (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). **Liés à la voie d'administration et au produit :** - Irritation de la muqueuse nasale, - dans les essais cliniques, une hypersensibilité immédiate possiblement ou probablement liée à la nafaréline a été décrite chez environ 0,2% des sujets traités. **Liés à la présence de chlorure de benzalkonium :** - Voie topique : risque d'eczéma de contact, d'irritation. - Voie respiratoire : risque de bronchospasme. • **Surdosage :** En cas d'absorption orale accidentelle, la nafaréline subit une dégradation enzymatique au niveau du tractus gastro-intestinal et est ainsi rendue inactive. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** • **Propriétés pharmacodynamiques :** **Classe pharmacothérapeutique :** HORMONES ENTRAÎNANT LA LIBÉRATION DE GONADOTROPHINES. **Code ATC :** H01CA02 (Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues). La nafaréline est un tétrapeptide de synthèse, analogue de la GnRH naturelle. Administrée à dose unique, la nafaréline stimule la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, LH et FSH, avec comme conséquence une stimulation de la sécrétion des stéroïdes ovariens. Après administration quotidienne pendant 3 à 4 semaines, on observe une diminution de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires et/ou une sécrétion de gonadotrophines de moindre activité biologique. Cela entraîne une diminution de la stéroïdogénèse gonadique et par conséquent une diminution de l'effet des stéroïdes gonadiques sur leurs tissus cibles. Ce blocage de l'axe hypophyso-gonadique est réversible après l'arrêt du traitement. • **Propriétés pharmacocinétiques :** La nafaréline passe rapidement dans la circulation générale après administration intra-nasale. La biodisponibilité de la solution nasale est, en moyenne, de 2,8% (de 1,2% à 5,6%). La concentration plasmatique maximum est obtenue 30 minutes après administration. Elle atteint approximativement 0,62 ng/ml et 1,5 ng/ml respectivement après administration de dose unique de 200 et 400 µg. La demi-vie plasmatique est comprise entre 2 et 4 heures. Les rhinites ne semblent pas modifier significativement l'absorption nasale de la nafaréline. Par ailleurs, les décongestionnants de la muqueuse nasale, utilisés 30 minutes avant l'administration de nafaréline, ont tendance à la diminuer. L'étude in-vitro de la liaison de la nafaréline aux protéines plasmatiques montre qu'elle est comprise entre 76 et 84%, principalement sur l'albumine. Le taux de liaison de la GnRH naturelle est compris entre 22 et 25%. Le produit est éliminé par voie rénale (50%) et fécale (50%) essentiellement sous forme de métabolites inactifs. Seuls 2 à 3% sont excrétés inchangés dans les urines. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** • **Liste des excipients :** Acide acétique glacé, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, sorbitol, eau purifiée. **Excipient à effet notoire :** chlorure de benzalkonium. • **Durée de conservation :** 2 ans. • **Précautions particulières de conservation :** A conserver à température ambiante et à l'abri de la lumière et de l'humidité. • **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Flacon verre de type I de 8 ml (60 doses) recouvert de PVC muni d'un embout nasal (polypropylène) fixé au flacon par un clip (polypropylène). **PRESENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** Flacon (verre de type I) de 8 ml (60 doses) recouvert de PVC muni d'un embout nasal (polypropylène) fixé au flacon par un clip (polypropylène) - n° 353 521 0 ou 34009 353 521 0 1 - 137,32 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE :** **Liste I** Remb Sec Soc. à 65 %. Collect. **EXPLOITANT :** PFIZER - 23-25 avenue du Dr Lannoy - 75014 Paris - Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40, @; marque déposée. **Date de révision d'AMM :** 12 Octobre 2011. Version n° 001-10/11.