

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2015

SYNAREL 0,2 mg/dose solution pour pulvérisation nasale

1 flacon pulvérisateur de 8ml (60 doses) (CIP : 3400935352101)

Laboratoire PFIZER

DCI	Acétate de nafaréline
Code ATC (2014)	H01CA02 (analogue de la GnRH naturelle)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « 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.- Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 27 juillet 1990 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2014 H: hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01: hormones pituitaires et hypothalamiques et analogues H01C : hormones hypothalamiques H01CA : hormones de libération des gonadotrophines H01CA02 : nafaréline
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité SYNAREL réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 3 novembre 2009 par avis publié au JO du 02 mars 2011.

La Commission de la transparence a émis, en date du 22 Septembre 2010, un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de SYNAREL pour son indication dans l'endométriose et un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, pour son indication dans la désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation, en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons. Le Service Médical Rendu attribué à SYNAREL pour l'ensemble de ses indications était important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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.
- Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

A l'occasion de ce renouvellement, le laboratoire n'a pas présenté de nouvelle étude clinique concernant SYNAREL.

Le laboratoire a présenté des données issues de la littérature :

- une publication d'étude clinique dans la stimulation par gonadotrophine en vue d'une fécondation (Sunkara, 2014¹)
- une revue Cochrane² de 2010 qui concerne l'endométriose.

04.1 Efficacité

4.1.1 Etude clinique dans la fécondation in vitro¹

Le travail de Sunkara est un essai contrôlé randomisé en 3 groupes parallèles qui a comparé l'efficacité d'un traitement par analogue GnRH (nafaréline : SYNAREL) administré en protocole long (n=37) versus un protocole court (n=37) et versus un traitement par antagoniste de la GnRH (cétrorélix) (n=37) chez les patientes « mauvaises répondeuses³ » à la stimulation par gonadotrophine en vue d'une fécondation in vitro. Le critère principal de jugement était le nombre d'ovocytes ponctionnés.

Cette étude n'a pas montré de différence significative entre le traitement par analogue de la GnRH (protocole long) et l'antagoniste de la GnRH pour le nombre d'ovocytes ponctionnés.

En revanche, le nombre d'ovocytes ponctionnés était plus élevé chez les patientes traitées par SYNAREL avec le protocole long qu'avec le protocole court (4.42 +/- 3.06 ovocytes versus 2.71 +/- 1.60 ; p=0.01).

4.1.2 Revue Cochrane² dans les symptômes douloureux associés à l'endométriose

Cette revue Cochrane avait pour but de comparer l'efficacité et la tolérance des analogues de la GnRH, du danazol et d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant du lévonorgestrel dans le traitement des symptômes douloureux associés à l'endométriose. Il n'y a pas eu de différence significative entre les analogues de la GnRH et le DIU libérant du levonorgestrel. Il n'y a pas eu de différence significative entre les analogues de la GnRH et le danazol concernant les dysménorrhées ; le nombre de résolutions complètes (critère non défini dans la revue Cochrane) a été significativement plus important chez les patientes traitées par les analogues de la GnRH que chez celles traitées par danazol : RR=1,10. [1,01 ; 1,21].

Les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les céphalées ont été plus fréquentes sous analogues de la GnRH ; la prise de poids et l'acné, plus fréquentes sous danazol.

04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 15/02/2010 au 14/02/2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment en ce qui concerne le risque de survenu de kystes ovariens (rubriques Mises et garde

¹ Sunkara SK, [Coomarasamy A](#), [Faris R](#), [Braude P](#), [Khalaf Y](#). Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014;101:147-53.

² Gonadotrophin – releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane library* 2010, Issue 12

³ Une « mauvaise répondeuse » était définie comme une femme ayant nécessité au cours d'un précédent cycle de traitement une dose quotidienne de gonadotrophine ≥ 300 UI avec ≤ 3 ovocytes ponctionnés ou dont le cycle a été annulé à la suite du développement de ≤ 3 follicules matures.

et précautions d'emploi, et Effets indésirables). Le tableau présentant les modifications de RCP est fourni en Annexe.

► La FDA a demandé en date du 24 Octobre 2011, de procéder à des modifications du RCP des agoniste de la GnRH (dont SYNAREL) concernant les effets indésirables suivants :

- convulsions
- rares cas d'atteinte hépatique grave.

En France les modifications du RCP ne comportent pas à ce jour de mention de ces effets indésirables.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), le nombre annuel de prescriptions de SYNAREL est de 2 375. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'endométriiose et la désensibilisation hypophysaire au cours de l'ovulation ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6,7,8}.

Les recommandations du NICE de 2013⁸ préconisent l'utilisation d'agoniste ou d'antagoniste de GnRH dans le cadre de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro. Elles précisent que l'utilisation d'un protocole long est préférable à celle d'un protocole court. Les agonistes de la GnRH doivent être utilisés seulement chez les femmes ayant un faible risque d'hyperstimulation ovarienne.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 22 septembre 2010, la place de SYNAREL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ Les traitements médicamenteux de l'endométriiose génitale (en dehors de l'adénomyose) – argumentaire - Afssaps – décembre 2005

⁵ CNGOF 2006 : Recommandations pour la pratique clinique- Prise en charge de l'endométriiose

⁶ Les médicaments inducteurs de l'ovulation – recommandation de bonne pratique- Afssaps 2004

⁷ Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines – recommandation - Afssaps actualisation 2007

⁸ Nice 2013 : Royal college of obstetricians and gynecologists assessment and treatment for people with fertility problems.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 22/09/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Endométriose :

- ▀ Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.

Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation :

- ▀ L'infertilité altère profondément la qualité de vie des couples.
- ▀ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SYNAREL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**ANNEXE : Tableau présentant les rectificatifs de RCP.
ANNEXE : Tableau présentant les rectificatifs de RCP.**

RCP en vigueur lors de la réévaluation (1 Aout 2005)	Dernier RCP en vigueur (23 Aout 2012)
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Acétate de nafaréline</p> <p>Quantité correspondant à nafaréline base0,20* mg</p> <p>Pour une dose*.</p> <p>*Une dose correspond à 0,100 ml ± 0,02 ml contenant 0,160 mg à 0,240 mg de nafaréline base.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Acétate de nafaréline</p> <p>Quantité correspondant à nafaréline base0,20* mg</p> <p>Pour une dose*.</p> <p>*Une dose correspond à 0,100 ml ± 0,02 ml contenant 0,160 mg à 0,240 mg de nafaréline base.</p> <p>Ajout de la phrase suivante : Ce médicament contient du chlorure de benzalkonium, excipient à effet notoire. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>1) 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 de traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique 4.8) Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH.</p> <p>2) Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>1) 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.</p> <p>Supression : La durée de traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique 4.8) Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH.</p> <p>2) Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p><u>Endométriose:</u> 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</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p><u>Endométriose:</u> 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</p>

(voir rubrique 4.8).

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.

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.

Mode d'administration

rubrique 4.8).

Ajout :

Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH.

Suppression :

~~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.~~

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 (200 µg dans chaque narine) et 2 pulvérisations le soir (200 µg dans chaque narine) en cas d'échec de désensibilisation lors d'un précédent cycle.

Ajout du paragraphe :

Le traitement doit être débuté soit au début de la phase folliculaire (2^{ème} jour du cycle) soit au milieu de la phase lutéale (habituellement le 21^{ème} jour du cycle menstruel).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la désensibilisation hypophysaire. Si celle-ci ne survient pas au bout de 3 à 4 semaines, la cause de l'échec de la désensibilisation doit être recherchée, en vue de déterminer s'il est justifié ou non de poursuivre le traitement.

Mode d'administration

Ajout

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.

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 rhinite, 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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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

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.

Ajout :

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.

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 **avant et après chaque utilisation** de façon à enlever tout résidu en tenant le flacon en position horizontale et en plaçant l'embout sous un filet d'eau.

Suppression :

~~En cas de rhinite, 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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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 la nafaréline, aux doses recommandées, inhibe l'ovulation. En cas d'oubli de plusieurs doses, une ovulation peut se produire avec risque de grossesse.

En cas de grossesse survenant durant le traitement, il conviendra d'arrêter l'administration de la 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.

En cas de réponse excessive des ovaires, il est recommandé d'interrompre le cycle de traitement en cessant les injections de gonadotrophines.

nafaréline, il est recommandé de l'administrer au moins 30 minutes après la nafaréline.

Ajout :

Un éternuement pendant ou immédiatement après l'administration de la dose peut affecter l'absorption du produit. Une répétition de la dose est alors recommandée.

Comme avec d'autres produits de la classe, des cas de kystes ovariens ont été rapportés, survenant dans les deux premiers mois de traitement par la nafaréline. La plupart de ces événements sont apparus chez des patientes souffrant de maladie polykystique de l'ovaire. Ils peuvent se résorber spontanément, généralement après 4 à 6 semaines de traitement, mais nécessitent dans certains cas l'arrêt du traitement et/ou une intervention chirurgicale (voir rubrique 4.8).

Endométriose :

Ajout de la phrase :

L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.

L'utilisation régulière de la nafaréline, aux doses recommandées, inhibe l'ovulation. En cas d'oubli de plusieurs doses, une ovulation peut se produire avec risque de grossesse.

Ajout de la phrase :

Il doit être recommandé aux patientes d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales.

En cas de grossesse survenant durant le traitement, il conviendra d'arrêter l'administration de la nafaréline. La patiente devra être informée des risques de fausse couche.

Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation :

Ajout de la phrase :

L'association de la nafaréline avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent s'observer (voir rubrique 4.8).

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.

En cas de réponse excessive des ovaires, il est recommandé d'interrompre le cycle de traitement en cessant les injections de gonadotrophines.

Ajout du paragraphe :

Examens para-cliniques

L'administration de nafaréline aux doses thérapeutiques entraîne une inhibition du système hypophysio-gonadique. Le fonctionnement normal du système est habituellement restauré

	<p>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.</p> <p>En raison de la présence de chlorure 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.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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 celle des systèmes enzymatiques à cytochrome P-450.</p> <p>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.</p> <p>Examens para-cliniques</p> <p>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.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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 celle des systèmes enzymatiques à cytochrome P-450.</p> <p>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.</p> <p>Suppression du paragraphe suivant :</p> <p>Examens para-cliniques</p> <p>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.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

	<p>Ajout de la phrase suivante : En cas de grossesse survenant durant le traitement, il conviendra d'arrêter l'administration de la nafaréline. La patiente devra également être informée des risques de fausse couche.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>SYNAREL n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p><u>Liés au mode d'action du produit et à l'hypoestrogénie induite :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bouffées 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 vertébral 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 trame minérale de l'os compact mesurée au niveau de l'extrémité distale du radius et du 2e métacarpe. Une restauration substantielle de l'os est survenue après arrêt du traitement. <p>L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'ostéoporose.</p> <p>L'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Liés à la voie d'administration et au produit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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. <p><u>Liés à la présence de chlorure de benzalkonium :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Voie topique : risque d'eczéma de contact, d'irritation, ● Voie respiratoire : risque de bronchospasme 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>L'instauration du traitement par nafaréline peut s'accompagner d'une exacerbation transitoire des symptômes de l'endométriose et le traitement prolongé peut induire une ménopause artificielle chez les femmes en préménopause.</p> <p>Dans les essais cliniques, des cas d'hypersensibilité immédiate ont été décrits : douleur thoracique, éruption, prurit, érythème urticaire, dyspnée.</p> <p>Modification de la densité osseuse: après 6 mois de traitement, une réduction d'environ 8,7 % de la densité de l'os trabéculaire vertébral 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 trame minérale de l'os compact mesurée au niveau de l'extrémité distale du radius et du 2e métacarpe. Une restauration substantielle de l'os est survenue après arrêt du traitement.</p> <p>L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'ostéoporose.</p> <p>Comme avec d'autres produits de la classe, des cas de kystes ovariens ont été rapportés, survenant dans les deux premiers mois de traitement par la nafaréline.</p> <p>L'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant le traitement de patientes adultes avec de l'acétate de nafaréline avec les fréquences suivantes: très fréquent ($\geq 1 / 10$), fréquent ($\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$), peu fréquent ($\geq 1 / 1\ 000$ à $< 1 / 100$), rare ($\geq 1 / 10\ 000$ à $< 1 / 1\ 000$), très rare ($< 1 / 10\ 000$).</p>

MedDra Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse (douleur thoracique, dyspnée, prurit, éruption, urticaire, érythème)
Affections endocriniennes	Fréquent	Déficit en oestrogènes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Prise de poids
	Fréquent	Perte de poids
Affections psychiatriques	Très fréquent	Labilité émotionnelle, diminution de la libido
	Fréquent	Dépression, insomnie, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Paresthésies
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
	Fréquent	Hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Rhinite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Acné, séborrhée
	Fréquent	Hirsutisme
	Peu fréquent	Alopécie

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies
	Fréquent	Arthralgies
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Atrophie mammaire, sécheresse vulvo-vaginale
	Fréquent	Ménopause artificielle, hémorragie utérine, endométriose (aggravation)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	CÉdème de la muqueuse nasale
Investigations	Fréquent	Diminution de la densité osseuse

4.9. Surdosage

En cas d'absorption orale accidentelle, la nafaréline subit une dégradation enzymatique au niveau du tractus gastro-intestinal et est ainsi rendue inactive.

4.9. Surdosage

Ajout de la phrase :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

En cas d'absorption orale accidentelle, la nafaréline subit une dégradation enzymatique au niveau du tractus gastro-intestinal et est ainsi rendue inactive.