

# Nafarelina

## Informe de la Comisión de Farmacia Hospital Universitario Reina Sofía

### 1.- Identificación del fármaco

**Fármaco:** Nafarelina

**Nombre comercial:** Synarel®

**Presentación:** E/1 pulverizador nasal 200 mcg

**Laboratorio:** SEID

**Precio:** PVP= 122 €

**Grupo terapéutico:** Hormonas liberadoras de gonadotropinas código ATC: H01CA

### 2.- Solicitud:

Dr. Juan Lorente. FEA Ginecología. 19 diciembre 2011

### 3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

#### 3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Synarel se emplea en la estimulación ovárica controlada previa a fecundación in vitro con el fin de inducir la desensibilización hipofisaria (bloqueo hipofisario) y evitar así la aparición de un pico prematuro de LH durante la estimulación. Debe instaurarse un tratamiento de larga duración, el cual debe iniciarse en la fase folicular temprana (día 2 del ciclo ovárico, *protocolo corto*) o, más frecuentemente, en la fase luteínica media del ciclo anterior (normalmente en el día 21 del ciclo, *protocolo largo*). Una vez alcanzado el bloqueo hipofisario, se inicia la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas, que se añaden a la terapia con Synarel hasta que se alcanza un estadio apropiado de desarrollo folicular (normalmente 8-12 días). Synarel se administra de forma continua a lo largo de todo el período de estimulación gonadotrófica. Posteriormente, se administra gonadotropina coriónica humana (hCG) y se suspende el tratamiento con Synarel y gonadotropinas. La dosis diaria recomendada es de 400 microgramos dos veces al día, administrada en forma de una pulverización en cada fosa nasal por la mañana y una pulverización en cada fosa nasal por la noche (800 microgramos/día).

La ventaja sobre el resto de análogos está en su vía de administración, intranasal en vez de parenteral, para aquellas pacientes que sienten temor ante los tratamientos parenterales o para aquellas que tienen dificultad en entender adecuadamente el proceso de inyección de algunos fármacos. En este tipo de pacientes puede ser una opción adecuada un fármaco administrado por vía nasal.

La otra indicación que tiene es el tratamiento de la endometriosis, con el fin de inducir la desensibilización hipofisaria crónica, dando lugar a un estado menopáusico que se mantiene durante varios meses

#### 3.2.- Resumen del informe:

Nafarelina es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con una vía de administración diferente al resto. La mejor evidencia disponible, dada la fecha en la que se comercializó (1996) es un metanálisis de 2001 aportado por el solicitante, en el que se evalúa la eficacia de nafarelina frente a otros agonistas de la GnRH en ciclos de fecundación in vitro (FIV). En el estudio se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 1.014 pacientes (nafarelina n= 597; buserelina n=348; triptorelina n=14, y leuprorelina n=55). Los resultados fueron similares con nafarelina y los demás agonistas de la GnRH en cuanto a tasa de embarazo por embrión transferido, tasa de fertilización, número de ovocitos recuperados, concentraciones de estradiol alcanzadas y número de ciclos cancelados. Las mujeres con nafarelina necesitaron menos ampollas de gonadotropinas para la estimulación ovárica y menos días de estimulación. Los efectos adversos estuvieron siempre dentro del margen aceptado de tolerancia.

El resto de análogos están incluidos en el hospital debido a la resolución de SSC (SC 0403/10). Nafarelina no se incluyó en esa resolución probablemente porque está incluida en un grupo terapéutico diferente al de las alternativas (H01CA en vez del L02AE, en el que están el resto). El coste es similar.

La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital.

## 4.- Farmacología

### **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.**

- Endometriosis de localización genital y extragenital (del estadio I al estadio IV).
- Programas de estimulación ovárica controlada, previos a la fertilización in vitro, bajo la supervisión de un especialista.

### **Mecanismo de acción.**

La nafarelina es un potente agonista análogo a la hormona liberadora de gonadotropinas natural (GnRH). Administrada a dosis únicas, la nafarelina estimula la secreción de gonadotropinas hipofisarias: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH), y como consecuencia produce una estimulación de la secreción de esteroides ováricos y testiculares.

Al principio del tratamiento puede producirse una exacerbación transitoria de los síntomas de la endometriosis. Tras la administración repetida, esta respuesta a la estimulación disminuye gradualmente. Después de dosis múltiples durante 3 a 4 semanas, se observa una disminución de la secreción de gonadotropinas hipofisarias y/o una secreción de gonadotropinas de menor actividad biológica. Ello implica una disminución de la esteroidogénesis gonádica y por lo tanto, una inhibición del efecto de los esteroides gonadales sobre los tejidos diana.

### **Posología, forma de preparación y administración.**

#### *Endometriosis:*

La dosis diaria recomendada es de 400 microgramos repartida en dos tomas, a razón de una pulverización (equivalente a 200 microgramos de nafarelina) en una fosa nasal por la mañana y otra pulverización en la otra fosa nasal por la noche.

En ciertas pacientes la dosis diaria de 400 microgramos puede ser insuficiente para obtener la amenorrea. En estas pacientes, si los síntomas de la endometriosis persisten, la dosis puede aumentarse a 800 microgramos al día. La dosis de 800 microgramos se administra como una pulverización en cada fosa nasal por la mañana (un total de dos pulverizaciones) repitiéndose de igual manera por la noche. En todos los casos, es indispensable respetar la administración de dos veces al día. La duración recomendada del tratamiento es de 6 meses. No puede recomendarse un tratamiento adicional.

#### *Tratamiento FIV*

En el empleo de Synarel asociado a la estimulación ovárica controlada previa a la fertilización in vitro, debe instaurarse un tratamiento de larga duración. El tratamiento debe iniciarse en la fase folicular temprana (día 2 del ciclo ovárico) o en la fase luteínica media (normalmente en el día 21 del ciclo).

La dosis diaria recomendada es de 400 microgramos dos veces al día, administrada en forma de una pulverización en cada fosa nasal por la mañana y una pulverización en cada fosa nasal por la noche (800 microgramos/día).

Synarel se administra de forma continua a lo largo del período de estimulación gonadotrófica transitoria, de unos 10-15 días de duración (efecto rebote) y durante la fase de desensibilización hipofisaria.

### **Farmacocinética**

La nafarelina se absorbe rápidamente después de su administración vía nasal. La concentración plasmática máxima se obtiene a los 20 minutos de la administración de una dosis de 400 µg, y la semivida plasmática es de aproximadamente 4 horas. La biodisponibilidad media de la dosis intranasal es del 2,8 % (de 1,2% a 5,6%). Tras administrar dosis de 200 µg o 400 µg dos veces al día a 18 mujeres sanas durante 22 días, no se produjo una acumulación significativa de nafarelina.

En estudios in vitro con plasma humano de adultos, se observó que entre el 78% y el 84% de la nafarelina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

## 5.- Eficacia

### Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

La evidencia disponible más cercana, dada la fecha en la que se comercializó (1996) es un metanálisis de 2001 aportado por el solicitante, en el que se evalúa la eficacia de nafarelin frente a otros agonistas de la GnRH en ciclos de fecundación in vitro (FIV).

### Wong JM, Forrest KA, Snabes MC, Zhao SZ, Gersh GE, Kennedy SH. Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2001; 7 (1):92-101

- En el estudio se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 1.014 pacientes (nafarelin n= 597; buserelina n=348; triptorelina n=14, y leuprorelina n=55).
- Los resultados fueron similares con nafarelin y los demás agonistas de la GnRH en cuanto a tasa de embarazo por embrión transferido, tasa de fertilización, número de ovocitos recuperados, concentraciones de estradiol alcanzadas y número de ciclos cancelados.
- Se encontraron diferencias en que las mujeres con nafarelin necesitaron menos ampollas de gonadotropinas para la estimulación ovárica y menos días de estimulación. (ver figuras abajo)
- Los efectos adversos estuvieron siempre dentro del margen aceptado de tolerancia.

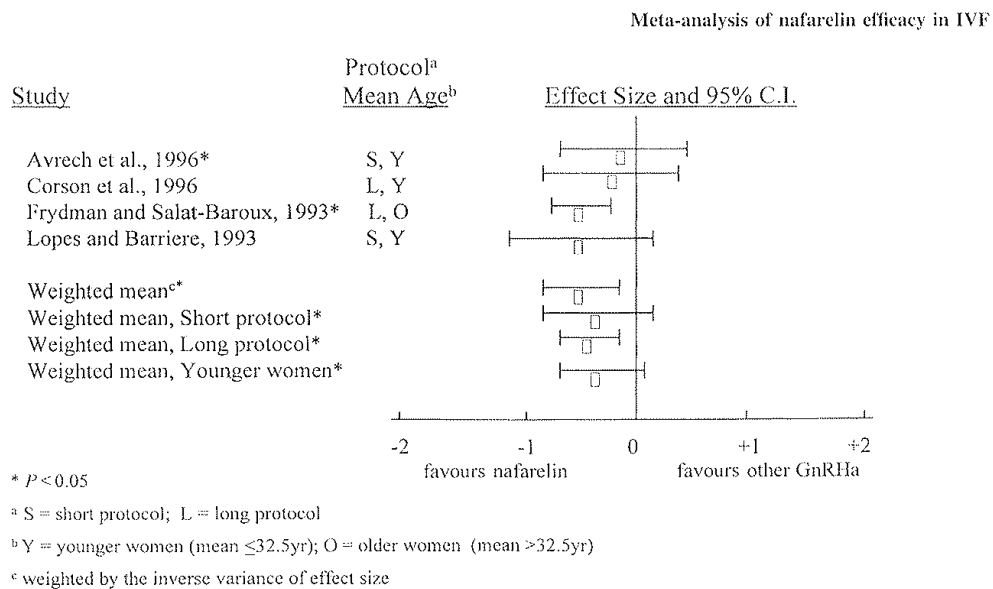


Figure 1. Days of gonadotrophin (HMG/FSH) treatment in cycles using nafarelin versus other gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists. Weighted mean is weighted by the inverse variance of effect size. S=short protocol; L=long protocol; Y=younger women (mean age  $\leq 32.5$  years); O=older women (mean age  $> 32.5$  years). \* $P < 0.05$ .

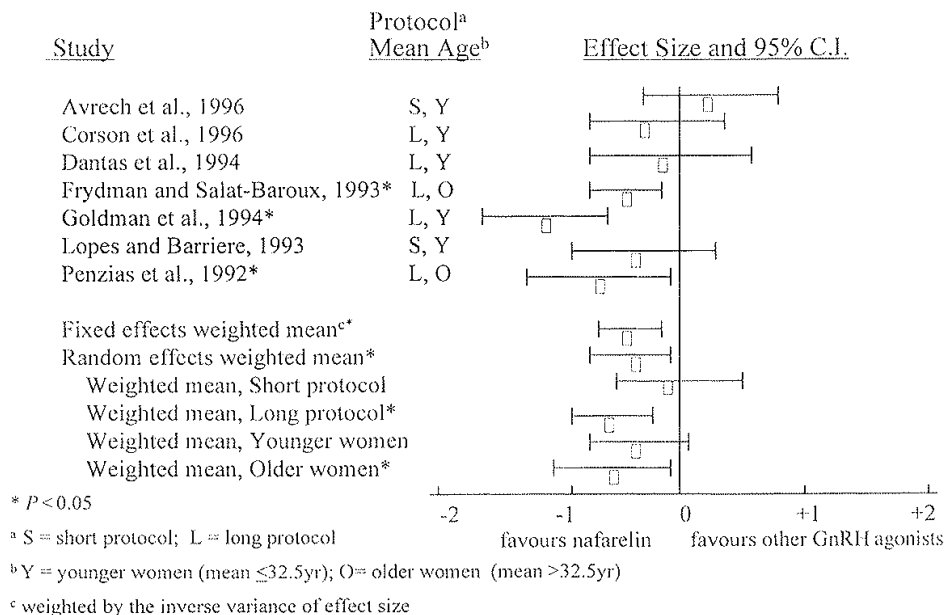


Figure 2. Ampoules of human chorionic gonadotrophin (HMG)/FSH treatment in cycles using nafarelin versus other gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists. Weighted mean is weighted by the inverse variance of effect size. S=short protocol; L=long protocol; Y=younger women (mean age  $\leq 32.5$  years); O=older women (mean age  $> 32.5$  years). \* $P < 0.05$ .

## 6.- Seguridad

Se aporta lo recogido en ficha técnica:

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con su mecanismo de acción y con la hipogestrogenia inducida. El tratamiento inicial con nafarelina puede producir una exacerbación transitoria de la endometriosis y de otros síntomas provocados por el desequilibrio estrogénico; el tratamiento crónico puede inducir un estado menopáusico.

Los síntomas que podrían sugerir sensibilidad a nafarelina son: dolor torácico, prurito, erupción, dificultad respiratoria y urticaria.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frec desconocida
Cardíacos				Palpitaciones
Trastornos psiquiátricos	Depresión, labilidad emocional	Insomnio		Cambios en la libido
Sistema nervioso	Cefaleas	Parestesias		Migraña
Trastornos oculares				Visión borrosa
Trastornos vasculares	Sofocos		Cambios presión arterial	
T. Respiratorios	Rinitis	Irritación mucosa nasal		
T. metabolismo				Cambios de peso
Piel	Acné, seborrea	Hirsutismo	Alopecia	Aumento olor corporal, aumento vello púbico
Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	Mialgia		Síntomas artríticos	
Aparato reproductor y mama	Disminución del tamaño de la mama	Aumento transitorio del tamaño de la mama	Sangrado y secreción vaginal	Hemorragia uterina, sequedad vaginal
Trastornos generales	Edema			
Exploraciones complementarias			GOT, GPT fosfatasa alcalina aumentadas	Cambios densidad ósea

## 7.- Coste

El coste es similar al de las alternativas, aunque dependería del tiempo en que consigan alcanzar los niveles hormonales deseables.

### Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Synarel	Procrin 14mg
<b>Precio unitario (PVP)</b>	122€	125 €
<b>Posología</b>	400mcg/12h	1mg/24h
<b>Coste global</b>	244-366 € (en función de cuándo alcanen los niveles hormonales)	250 €
<b>Coste incremental (diferencial)</b>	-	0-116 €

El solicitante estima en un 10% el porcentaje de pacientes candidatas a este tratamiento, restringiendo su uso a pacientes que sienten temor ante los tratamientos parenterales o par aquellas que tienen dificultad en entender adecuadamente el proceso de inyección de algunos fármacos.

## 8.- Conclusiones

Nafarelina es un análogo de hormonas liberadoras de gonadotrofinas que se administra por una vía diferente al resto de alternativas. No se incluyó en el hospital tras la orden SC 0403/10 por no aparecer en el listado de medicamentos que disponía la resolución, pero tiene una evidencia de eficacia y seguridad similar al resto, sin impacto económico.

Su uso estaría restringido a lo indicado por el solicitante.

La propuesta del **Servicio de Farmacia** es que se incluya el fármaco en **categoría D1**: se incluye en la GFT restringiendo su uso a pacientes que sienten temor ante los tratamientos parenterales o par aquellas que tienen dificultad en entender adecuadamente el proceso de inyección de algunos fármacos.

## 9.- Bibliografía

- Ficha técnica de Synarel ®. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human\\_med\\_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true).
- Wong JM, Forrest KA, Snabes MC, Zhao SZ, Gersh GE, Kennedy SH. Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis. Human Reproduction Update 2001; 7 (1):92-101