

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Инструкция по применению лекарственного препарата
для медицинского применения**

ЦЕТРОТИД

Регистрационный номер:

Торговое название: Цетротид

МНН: Цетрореликс

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав

В одном флаконе с препаратом в дозе 0,25 мг содержится:

Действующее вещество:

Цетрореликса ацетат, в пересчете на цетрореликс - 0,25 мг.

Вспомогательное вещество:

Маннитол - 54,8 мг.

В одном флаконе с препаратом в дозе 3 мг содержится:

Действующее вещество:

Цетрореликса ацетат, в пересчете на цетрореликс – 3,0 мг.

Вспомогательное вещество:

Маннитол - 164,4 мг.

В одном предварительно заполненном шприце с растворителем для дозы 0,25 мг содержится

Вода для инъекций - 1,0 мл.

В одном предварительно заполненном шприце с растворителем для дозы 3 мг содержится:

Вода для инъекций - 3,0 мл.

Описание

Препарат: порошок или масса (в виде лепешки) белого или почти белого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Гонадотропин-рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: N01CC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Цетрореликс, являясь аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), связывается с рецепторами мембран клеток гипофиза и конкурентно тормозит связывание эндогенного ГнРГ этими рецепторами. Цетрореликс дозозависимо тормозит секрецию гонадотропинов гипофизом - лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В условиях отсутствия предварительной стимуляции начало угнетения секреторной функции гипофиза наступает фактически сразу после введения препарата, продолжительность действия цетрореликса зависит от вводимой дозы. У женщин цетрореликс вызывает задержку подъема уровня ЛГ и, следовательно, овуляции. После однократного введения 3 мг цетрореликса действие препарата продолжается в течение не менее 4 дней (на 4-й день после введения секреторная функция угнетена на 70%). Регулярные введения цетрореликса по 0,25 мг каждые 24 ч поддерживают эффект препарата. Действие цетрореликса полностью обратимо после прекращения лечения.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Быстро всасывается после подкожной инъекции, абсолютная биодоступность составляет около 85%. Объем распределения равен 1,1 л/кг.

Фармакокинетические параметры после однократного подкожного введения 0,25 мг и многократного введения (в течение 14 дней), соответственно: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме - 4,17-5,92 нг/мл и 5,18-7,96 нг/мл; время достижения C_{max} ($T_{C_{max}}$) - 0,5-1,5 ч и 0,5-2 ч; площадь под кривой концентрация-время (AUC) - 23,4-42 нг/ч/мл и 36,7-54,2 нг/ч/мл.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2,4-48,8 ч и 4,1-179,3 ч после однократного и многократного (в течение 14 дней) подкожного введения дозы 0,25 мг, соответственно.

При подкожном введении однократных доз цетрореликса (от 0,25 до 3 мг), так же, как и при ежедневном введении в течение 14 дней, фармакокинетика препарата демонстрирует линейную зависимость.

Средний конечный период полувыведения после внутривенного и подкожного введения составляет 12 и 30 ч, соответственно, что свидетельствует об абсорбции в месте введения.

Цетрореликс выводится почками. Общий плазменный и почечный клиренс составляют соответственно 1,2 мл/мин $\times$ кг и 0,1 мл/мин $\times$ кг. Конечный период полувыведения после внутривенного и подкожного введения составляет, соответственно, в среднем около 12 и 30 ч.

Показания к применению

Предотвращение преждевременной овуляции у пациенток при контролируемой стимуляции овуляции для получения яйцеклеток и проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к цетрореликса ацетату, любым другим структурным аналогам ГнРГ и другим экзогенным пептидным гормонам, маннитолю;
- беременность и период лактации;
- период постменопаузы;
- почечная или печеночная недостаточность средней или тяжелой степени.

С осторожностью

При наличии признаков и симптомов активного аллергического процесса или предрасположенности к аллергии в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Цетротид противопоказан к применению во время беременности и в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Цетротид может назначаться только специалистом-гинекологом. Для достижения максимальной эффективности лечения препаратом Цетротид следует внимательно ознакомиться с данными рекомендациями.

После первой инъекции пациентка 30 минут должна находиться под наблюдением врача, чтобы удостовериться в отсутствии аллергической или псевдоаллергической реакции на введение препарата. Все инструменты и препараты для купирования такой реакции должны быть в наличии.

Цетротид 0,25 мг

Содержимое 1 флакона (0,25 мг цетрореликса) следует вводить один раз в день через каждые 24 ч утром или вечером.

Введение препарата утром: лечение Цетротидом следует начинать на 5 или 6 день стимуляции яичников (приблизительно через 96-120 ч после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать в течение всего периода стимуляции гонадотропином, включая день введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ).

Введение препарата вечером: лечение Цетротидом следует начинать на 5 день стимуляции яичников (приблизительно через 96-108 ч после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать в течение всего периода стимуляции гонадотропином, включая вечер, предшествующий дню введения овуляторной дозы ХГ.

Цетротид 3,0 мг

Содержимое 1 флакона (3,0 мг цетрореликса) следует вводить на 7-й день стимуляции яичников (приблизительно через 132-144 ч после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи.

После однократного введения 3,0 мг цетрореликса действие препарата продолжается в течение не менее 4 дней. Если на 5 день после введения Цетротид 3,0 мг размеры фолликулов не позволяют назначить индукцию овуляции, следует дополнительно ввести 0,25 мг цетрореликса (Цетротид 0,25 мг) один раз в сутки, начиная через 96 ч после введения препарата Цетротид 3,0 мг и включая день введения овуляторной дозы ХГ.

Рекомендации по самостоятельному введению препарата Цетротид 0,25 мг и 3,0 мг (информация для пациента).

Первая инъекция должна быть сделана врачом-специалистом. После получения соответствующих инструкций врача о симптомах, которые могут свидетельствовать о возникновении аллергической реакции, о последствиях такой реакции и о необходимости ее лечения, пациентка может самостоятельно вводить Цетротид.

Цетротид вводят подкожно в нижнюю часть передней брюшной стенки, желательно в область вокруг пупка. Во избежание появления местного раздражения при повторном введении препарата, место инъекции следует ежедневно менять.

Цетротид следует разводить только в прилагаемом растворителе. Во время растворения флакон следует осторожно покачивать. Во избежание образования пузырьков, не следует применять энергичное встряхивание для ускорения растворения.

Нельзя использовать раствор, если он непрозрачен или содержит нерастворенные частицы.

Из флакона следует набирать в шприц все его содержимое. Это позволит ввести дозу цетрореликса не менее 0,23 мг при использовании препарата Цетротид 0,25 мг и не менее 2,82 мг при использовании препарата Цетротид 3,0 мг.

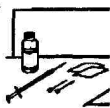
Раствор следует вводить сразу после его приготовления.

При самостоятельном введении Цетротида необходимо выполнить следующие действия:

1. Вымойте руки. Очень важно, чтобы руки и все необходимые для инъекции приспособления были чистыми.



2. На чистой поверхности расположите всё, что Вам необходимо для инъекции (один флакон, один шприц с растворителем, одна игла с жёлтой маркировкой, одна игла с серой маркировкой и два пропитанных спиртом тампона).



3. Откройте отщёлкивающуюся крышку на флаконе. Протрите одним тампоном со спиртом алюминиевое кольцо и резиновую пробку.



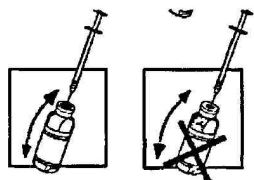
4. Возьмите иглу с жёлтой маркировкой и удалите с неё обёртку. Достаньте из упаковки шприц с растворителем. Наденьте иглу на шприц с растворителем и снимите с неё защитный колпачок.



5. Введите иглу в центральную часть резиновой пробки флакона. Введите раствор из шприца во флакон, медленно нажимая на поршень.



6. Не вынимая иглу из флакона, осторожно покачивайте флакон до полного растворения порошка. Избегайте энергичного встряхивания, чтобы во время растворения не образовались пузырьки.



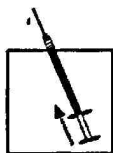
7. Наберите всё содержимое флакона в шприц. Если во флаконе остался раствор, переверните флакон и выдвиньте иглу так, чтобы её отверстие находилось сразу под пробкой. Если смотреть со стороны на внутреннюю часть пробки, то можно контролировать движение иглы и жидкости. Очень важно набрать в шприц всё содержимое флакона.



8. Снимите со шприца иглу и положите шприц. Возьмите иглу с серой маркировкой и удалите с неё обёртку. Наденьте иглу на шприц и снимите с неё защитный колпачок.



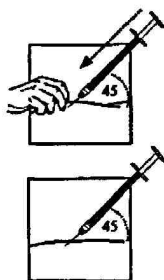
9. Переверните шприц иглой вверх и надавливайте на поршень до тех пор, пока из шприца не выйдут все пузырьки воздуха. Не прикасайтесь к игле и не допускайте ее соприкосновения с какой-либо поверхностью.



10. Выберите место введения препарата в нижней части передней брюшной стенки, желательно в области вокруг пупка. Возьмите второй тампон, пропитанный спиртом, и протрите кожу в месте предполагаемого введения. Держите шприц в одной руке. Второй рукой осторожно сожмите кожу, окружающую место введения, и крепко зафиксируйте её между пальцами.

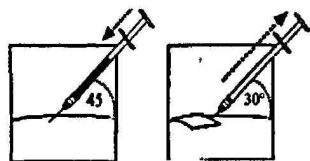


11. Возьмите шприц так, как Вы обычно держите карандаш, и под углом 45 градусов полностью введите иглу в кожу.

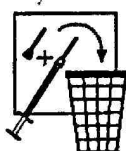
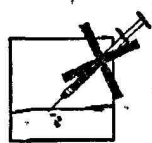


12. После полного введения иглы перестаньте сжимать кожу.

13. Осторожно оттяните поршень шприца назад. Если в шприце появится кровь, поступайте так, как сказано в п. 14. При отсутствии крови медленно введите раствор, нажимая на поршень. После введения всего раствора следует медленно вынуть иглу и осторожно нажать тампоном, пропитанным спиртом, на кожу в месте введения. Вынимать иглу из кожи следует под тем же углом, под которым она вводилась.



14. Если в шприце появилась кровь, следует вынуть иглу из кожи и слегка прижать её тампоном в месте введения иглы. Для повторной инъекции этот раствор применять нельзя, вылейте содержимое шприца в раковину. Начните всё сначала с п. 1.



15. Шприц и иглы можно использовать только один раз. Сразу после использования выбросьте их (во избежание травмирования наденьте на иглы защитные колпачки).

Побочное действие

Наиболее часто отмечались реакции в месте введения, такие как покраснение, зуд и припухлость, как правило, слабо выраженные и проходящие. В клинических исследованиях данные явления отмечались с частотой 9,4% после многократных инъекций Цетротида в дозе 0,25 мг.

При процедуре стимуляции овуляции гонадотропинами относительно часто отмечался синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) от слабой до умеренной степени выраженности (I-II степени по классификации ВОЗ). На его появление могут указывать такие симптомы, как ощущение напряжения и боль в животе, тошнота, рвота, диарея, увеличение массы тела, увеличение яичников (см. раздел "Особые указания"). С другой стороны, тяжелый СГЯ (III ст. по классификации ВОЗ) отмечался нечасто (к перечисленным симптомам СГЯ могут добавляться одышка, асцит, гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение электролитного баланса, плевральный выпот, накопление жидкости в перикардальной полости, олигурия, острый респираторный дистресс-синдром и тромбоэмболические нарушения).

Реакции гиперчувствительности, включая псевдоаллергические/анафилактикоидные реакции (схожие по симптомам с аллергическими, но без выработки антител, и, как правило, проявляющиеся в той или иной степени в виде покраснения кожи, чувства жара, крапивницы, головной боли, затруднения дыхания) отмечались нечасто.

Ниже представлены данные обо всех нежелательных реакциях, наблюдавшихся при применении Цетротид, в соответствии с общепринятой системно-органной классификацией, которые в зависимости от частоты возникновения подразделяются на очень частые ($\geq 1/10$ случаев применения), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: системная аллергическая или псевдоаллергическая реакция, включая жизнеугрожающую анафилаксию.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: легкий или умеренный СГЯ (I-II ст. по классификации ВОЗ);

Нечасто: тяжелый СГЯ (III ст. по классификации ВОЗ).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: реакции в месте введения (покраснение, припухлость, зуд), как правило, проходящие и слабо выраженные.

Передозировка

Передозировка препарата Цетротид может привести к увеличению длительности его действия, однако, это не сопровождается эффектами острой токсичности (в случае передозировки никакие специальные меры не требуются).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована малая вероятность лекарственных взаимодействий при одновременном введении Цетротид с препаратами, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450, или подвергающихся реакциям глюкуронизации или какой-либо другой конъюгации. Несмотря на то, что отсутствуют подтверждения о взаимодействии с другими широко применяемыми препаратами, в частности, с гонадотропинами и препаратами, потенциально индуцирующими выброс гистамина у пациентов с предрасположенностью к аллергии, нельзя полностью исключить вероятность лекарственного взаимодействия при одновременном их применении с Цетротидом. Следует сообщить лечащему врачу обо всех лекарственных препаратах,

принимавшихся незадолго до начала лечения Цетротидом или принимаемых в настоящее время.

Особые указания

Цетротид 0,25 мг лучше всего вводить регулярно через каждые 24 ч. При пропуске очередного введения препарата можно сделать инъекцию в любое другое время в течение этих же суток.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата при наличии признаков и симптомов активного аллергического процесса или предрасположенности к аллергии в анамнезе; у женщин с тяжелыми аллергическими состояниями следует избегать применения препарата, в связи с чем, пациентке очень важно проинформировать лечащего врача обо всех имеющихся у нее проявлениях аллергии.

Во время или после проведения стимуляции овуляции может возникнуть СГЯ, в этом случае проводят соответствующую терапию. Возникновение СГЯ расценивается в качестве неотъемлемого риска при процедуре стимуляции овуляции гонадотропинами.

Для схем назначения гонадотропинов в комбинации с антагонистами ГнРГ наблюдалась корреляция с укороченным периодом стимуляции, а также меньшими дозами гонадотропинов и меньшими концентрациями эстрадиола. Эти наблюдения могут свидетельствовать о снижении риска появления СГЯ при применении антагонистов ГнРГ.

СГЯ может быстро прогрессировать (от суток до нескольких дней) до тяжелого состояния, поэтому после введения ХГ необходимо проводить наблюдение в течение как минимум двух недель.

Для минимизации риска СГЯ регулярно применяют ультразвуковое исследование и оценку концентрации эстрадиола в плазме крови.

При развитии тяжелой формы СГЯ терапия гонадотропинами, если она еще продолжается, должна быть прекращена. Пациентку следует госпитализировать и назначить специфическую для СГЯ терапию.

Поддержка лютеиновой фазы должна проводиться в соответствии с общепринятой практикой проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

К настоящему времени опыт повторного проведения стимуляции овуляции с использованием Цетотида ограничен. Поэтому препарат при повторных курсах лечения следует использовать после оценки степени потенциального риска и эффективности лечения.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Цетротид не влияет на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,25 мг, 3 мг.

По 0,25 мг или 3 мг цетрореликса во флаконе бесцветного прозрачного стекла тип I (Евр. Ф.), укупоренном резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

По 1,0 мл (для дозировки 0,25 мг) или 3,0 мл (для дозировки 3,0 мг) воды для инъекций в предварительно заполненном шприце из стекла тип I (Евр. Ф./Ф. США), снабженном шток-поршнем из полипропилена с резиновым уплотнителем и колпачком из полипропилена.

В состав комплекта входит:

1 флакон с лиофилизатом;

1 предварительно заполненный шприц с растворителем;

1 игла (20G) в индивидуальной упаковке из бумаги и полиамидной пленки;

1 игла (27G) в индивидуальной упаковке из бумаги и полиамидной пленки;

2 тампона из нетканого материала, пропитанных 70 % изопропиловым спиртом, в двухслойном пакете из ламинированной фольги.

По 1 или 7 комплектов в контурной ячейковой упаковке из прозрачного бесцветного пластика, запечатанного бумажной крышкой, вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат - 2 года.

Растворитель - 3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сероно Юороп Лтд.,

Великобритания

Производитель:

Бакстер Онкология ГмбХ,

Кантштрассе 2,

33790 Галле/Вестфален, Германия

Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:

Представительство компании Арес Трейдинг С.А., Швейцария

ул. Смольная, д. 24 Д, офис ООО «Мерк».

125445 Москва, Россия

Тел.: +7 495 937 33 04

Факс: +7 495 937 33 05

E-mail: safety@merck.ru

Менеджер по регуляторным вопросам



Моргунова Е.В.