

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цетротид, 0,25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цетрореликс

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 0,26 мг цетрореликса ацетата (в пересчете на цетрореликс – 0,25 мг).

Каждый предварительно заполненный шприц с растворителем содержит 1 мл воды для инъекций.

После восстановления прилагаемым растворителем каждый мл раствора содержит 0,25 мг цетрореликса.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Лиофилизат

Белый или почти белый порошок или масса (в виде лепешки).

Растворитель

Прозрачная и бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор

Прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до коричневатого-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Цетротид показан к применению у взрослых для предотвращения преждевременной овуляции у пациенток при контролируемой стимуляции овуляции для получения яйцеклеток и проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 (включая жизнеугрожающую анафилаксию) на введение препарата. Все инструменты и препараты для купирования такой реакции должны быть в наличии.

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Цетротид предназначен для подкожного введения в нижнюю часть передней брюшной стенки. Содержимое 1 флакона (0,25 мг цетрореликса) следует вводить один раз в день через каждые 24 ч утром или вечером.

Введение препарата утром: лечение препаратом Цетротид 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 препаратом Цетротид 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.

Во избежание появления местного раздражения при повторном введении препарата, место инъекции следует ежедневно менять.

Дети

Препарат Цетротид не имеет показаний в данной возрастной группе.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Препарат Цетротид не имеет показаний в данной возрастной группе.

Пациентки с нарушением функции печени и почек

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата Цетротид у пациентов с нарушением функции почек и печени не установлены.

Способ применения

Препарат Цетротид предназначен для подкожного введения.

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.

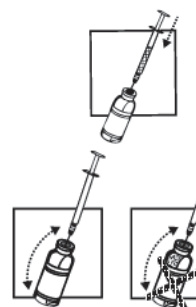
Цетротид вводят подкожно в нижнюю часть передней брюшной стенки, желательно в область вокруг пупка. Во избежание появления местного раздражения при повторном введении препарата, место инъекции следует ежедневно менять.

Рекомендации по самостоятельному введению препарата Цетротид

Раствор следует вводить сразу после его приготовления.

При самостоятельном введении препарата Цетротид необходимо выполнить следующие действия:

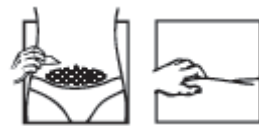
1. Вымойте руки. Очень важно, чтобы руки и все необходимые для введения приспособления были чистыми.
2. На чистой поверхности расположите всё, что Вам необходимо для инъекции (один флакон, один шприц с растворителем, одна игла с жёлтой маркировкой, одна игла с серой маркировкой и два пропитанных спиртом 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.



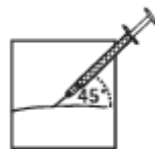
10. Выберите место введения препарата в нижней части передней брюшной стенки, желательно в области вокруг пупка. Возьмите второй тампон, пропитанный спиртом, и протрите кожу в месте предполагаемого введения. Держите шприц в одной руке. Второй рукой осторожно сожмите кожу, окружающую место введения, и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



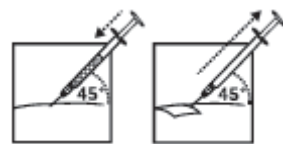
11. Возьмите шприц так, как Вы обычно держите карандаш, и под углом 45 градусов полностью введите иглу в кожу.



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).



Информацию по приготовлению раствора для применения препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к цетрореликса ацетату, любым другим структурным аналогам гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и другим экзогенным пептидным гормонам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность;
- Период лактации;
- Период постменопаузы;
- Почечная или печеночная недостаточность средней или тяжелой степени.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при наличии признаков и симптомов активного аллергического процесса или предрасположенности к аллергии в анамнезе.

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.

Аллергия

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 применение препарата, в связи с чем, пациентке очень важно проинформировать лечащего врача обо всех имеющихся у нее проявлениях аллергии.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

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 Цетротида ограничен. Поэтому препарат при повторных курсах лечения следует использовать после оценки степени потенциального риска и эффективности лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована малая вероятность лекарственных взаимодействий при одновременном введении Цетротида 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Цетротид противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Препарат Цетротид противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Цетротид не влияет на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 Цетротид в дозе 0,25 мг.

При процедуре стимуляции овуляции гонадотропинами относительно часто отмечался 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 4.4. *Особые указания и меры предосторожности при применении*). 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/анафилактические 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.

Резюме нежелательных реакций

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 ($>1/10$ случаев применения), частые ($>1/100$ и $<1/10$), нечастые ($>1/1000$ и $<1/100$), редкие ($>1/10000$ 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.

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: тошнота.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

г. Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73

E-mail: naira@pharm.am, vigilance@pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

г. Минск, 220037, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

факс: +375 17 252 53 58

E-mail: rceth@rceth.by

Республика Казахстан

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

КМ и ФК МЗ РК

010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

E-mail: farm@dari.kz

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; антигонадотропин – рилизинг гормоны.

Код АТХ: N01CC02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Клиническая эффективность и безопасность

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Быстро всасывается после подкожной инъекции, абсолютная биодоступность составляет около 85%.

Распределение

Средний объем распределения цетрореликса после однократного внутривенного введения в дозе 3 мг составляет около 1 л/кг.

Связывание белка с плазмой крови человека *in vitro* составляет 86%. Концентрации цетрореликса в фолликулярной жидкости и плазме в день отбора ооцита у пациенток, получавших контролируемую стимуляцию яичников цетрореликсом в дозе 0,5 мг были сходными. После подкожного введения цетрореликса в дозах 0,1 мг и 0,25 мг концентрации цетрореликса в плазме крови были ниже или на уровне нижнего предела количественного определения в день отбора ооцита и переноса эмбриона.

Биотрансформация

Результаты исследований *in vitro* показали, что реакций фазы I (например, с цитохромом P 450) или фазы II (например, с глюкуронозилтрансферазой) при метаболизме цетрореликса не происходит. Цетрореликс разлагается пептидазами, а основной его метаболит — (1–4) пептид.

Элиминация

После подкожного введения у женщин средние периоды полувыведения составляли приблизительно 52–63 часа после разовой (1, 3 и 5 мг) дозы и 21–77 часа в равновесном состоянии. Средний клиренс при внутривенном введении составлял 1,28 мл/мин · кг. Фармакокинетические показатели продемонстрировали линейную дозозависимость при однократном и многократном подкожном введении; AUC и C_{max} продемонстрировали отсутствие значимого накопления цетрореликса после введения в дозах 5–10 мг в неделю в течение 4 недель.

После введения в дозе 10 мг в моче и желчи мужчин и женщин обнаруживали небольшие количества интактного цетрореликса и метаболитов (фрагменты пептидов), степень извлечения в течение 24 часов составляла менее 15%.

Остальную часть дозы не обнаруживали, поскольку мочу и желчь в течение более длительного времени не отбирали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

6.2. Несовместимость

Раствор препарата Цетротид нельзя вводить в виде смеси с другими лекарственными средствами в одной инъекции.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат – 2 года.

Растворитель – 3 года.

Восстановленный препарат использовать немедленно после восстановления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Препарат может храниться в оригинальной упаковке (пачке) при температуре ниже 30°С не более 3-х месяцев.

Перед введением препарат должен нагреться до комнатной температуры. Выньте его из холодильника примерно за 30 минут до использования.

Не замораживать и не помещать рядом с морозильной камерой или пакетом для заморозки.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

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

По 1,0 мл 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 для разведения 20G x 1 ½'' (0.9 x 40 мм);

1 игла для инъекций 27G x 1 ¾'' (0.4 x 20 мм);

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

По 7 комплектов в контурной ячейковой упаковке из пластика, запечатанного бумажной крышкой, вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Информация по приготовлению раствора для применения препарата

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.

Раствор следует вводить сразу после его приготовления.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7 495 937 33 04

Факс: +7 495 937 33 05

E-mail: safety@merck.ru

Республика Армения

Представительство (филиал) компании «Сона-фарм» в Грузии

Тбилиси, 0186, ул Петра Кавтарадзе, 14б

Тел.: +995 32 225 202

E-mail: safety@sona-pharm.com

Республика Беларусь

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь

220140, город Минск, улица Притыцкого, 79–8, офис №10

Тел.: +375 (17) 336 77 89

E-mail: safety@sona-pharm.com

Республика Казахстан

Товарищество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан»

050000, г. Алматы, Проспект Сейфуллина, 502, офис №709

Тел.: +7 (727) 250 71 74

E-mail: safety@sona-pharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цетротид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.