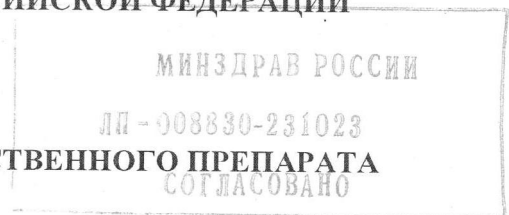


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



ЦЕТРОРЕЛИКС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Цетрореликс

Международное непатентованное наименование: Цетрореликс

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав

В одном флаконе с препаратом содержится:

Действующее вещество:

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

Вспомогательное вещество:

Маннитол - 54,8 мг.

Описание

Лиофилизированный порошок или лиофилизированная масса белого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; антигонадотропин-рилизинг гормоны.

Код АТХ: H01CC02

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. 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 0,25 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 х кг и 0,1 мл/мин х 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

- Гиперчувствительность 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

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

Применение у детей.

Цетрореликс у детей не применяется

Способ применения и дозы

Цетрореликс, может назначаться только специалистом-гинекологом. Для достижения максимальной эффективности лечения препаратом Цетрореликс 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.

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 Цетрореликс 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 Цетрореликс 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.

Рекомендации по самостоятельному введению препарата Цетрореликс (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 Цетрореликс.

Цетрореликс 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.

Цетрореликс следует разводить только в воде для инъекций. 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 нерастворимые частицы.

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

Раствор следует вводить сразу после его приготовления.

При самостоятельном введении Цетрореликса 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, одну ампулу с растворителем, две иглы, один шприц и два пропитанных спиртом тампона).
3. Откройте отщёлкивающуюся крышку на флаконе. Протрите одним тампоном со спиртом алюминиевое кольцо и резиновую пробку.
4. Возьмите первую иглу, достаньте шприц и наденьте на него иглу. Разломите ампулу с водой для инъекций и наберите из ампулы в шприц растворитель.
5. Введите иглу в центральную часть резиновой пробки флакона. Введите растворитель 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 вторую иглу. Наденьте иглу на шприц.

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 выбросите их.

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 цетрореликса 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 перикардиальной 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 цетрореликса, 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 ($> 1/10000$ 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, преходящие и слабо выраженные.

Передозировка

Передозировка препарата Цетрореликс 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 цетрореликса 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 цетрореликсом. Следует сообщить лечащему врачу обо всех лекарственных препаратах, принимавшихся незадолго до начала лечения цетрореликсом или принимаемых в настоящее время.

Особые указания

Цетрореликс 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 Цетрореликса 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

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

Форма выпуска

По 0,25 мг цетрореликса во флаконы из бесцветного нейтрального боросиликатного стекла (тип I), герметично закупоренные пробками из хлорбутилкаучука и обкатанные алюминиевыми колпачками алюминиево-пластиковыми. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся бумажную, разрешенную к применению в РФ и помещают в пластиковый контейнер.

Флакон в пластиковом контейнере вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона хром-эрзац или коробочного или лакированного импортного.

Упаковка инбалк:

По 10 флаконов упаковывают в картонные коробки. На каждую коробку наклеивают этикетку самоклеящуюся бумажную, разрешенную к применению в РФ.

Условия хранения

Хранить при температуре 2 - 8 °С в защищенном от света месте в оригинальной упаковке. Хранить в местах недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «АйВиФарма»

117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2.

Тел./факс: +7(499)645-53-42

Производитель готовой лекарственной формы/Фасовщик:

Нанкин Кинг-Френд Биокемикал Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай, № 16 Сюэфу Роуд, Зона развития передовых современных технологий Нанкин, Нанкин 210032, Китайская Народная Республика.

Упаковка/Выпускающий контроль качества:

ООО «Завод Медсинтез», Россия, Свердловская обл., г. Новоуральск, ул. Торговая, зд.15, стр. 3

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «АйВиФарма»

117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2.

Тел./факс: +7(499)645-53-42

Генеральный директор

ООО «АйВиФарма»



Ползиков М.А.