

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату
ЦЕТРОТІД® 0,25 мг, ЦЕТРОТІД® 3 мг
(CETROTIDE® 0,25 mg, CETROTIDE® 3 mg)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить 0,25 мг або 3 мг цетрореліксу (у вигляді цетрореліксу ацетату);

допоміжні речовини: маніт (E421).

Форма випуску. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антигонадотропін рилізінг-гормони. Код АТС Н01С С02.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Запобігання передчасній овуляції у пацієнок, які піддаються контрольованій оваріальній стимуляції з наступним вилученням ооциту і застосуванням допоміжних репродуктивних технологій.

Протипоказання.

Цетротід® не слід застосовувати у випадках:

гіперчутливості до цетрореліксу ацетату або будь-яких аналогів гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГнРГ), екзогенних пептидних гормонів або манітолу;

вагітності та лактації;

у період після настання менопаузи;

при помірному або тяжкому ураженні функції нирок або печінки.

Спосіб застосування та дози.

Цетротід® вводять підшкірно в нижню частину черевної стінки, бажано в зону навколо пупка. Для зменшення місцевих реакцій при повторному щоденному введенні препарату слід кожного дня обирати різні ділянки для ін'єкцій.

Перше введення Цетротіду® слід виконувати під наглядом лікаря та в умовах, які забезпечать негайне лікування у разі виникнення можливих псевдоалергічних реакцій. Наступні ін'єкції можна проводити самостійно (після відповідних інструкцій лікаря), якщо у пацієнтки відсутні ознаки та симптоми, що можуть вказувати на реакції гіперчутливості та наслідки таких реакцій, які потребують негайного медичного втручання.

Якщо лікар не призначив іншої схеми застосування препарату, то варто керуватися рекомендаціями, наведеними нижче.

Цетротід® 0,25 мг

Вміст одного флакона (0,25 мг цетрореліксу) вводять 1 раз на день з 24-годинними інтервалами або вранці, або ввечері.

Введення препарату вранці: лікування Цетротідом® 0,25 мг повинно починатись на 5-й або 6-й день циклу оваріальної стимуляції (приблизно через 96 – 120 годин після початку оваріальної стимуляції за допомогою препаратів сечового або рекомбінантного гонадотропіну) та продовжуватись протягом періоду лікування гонадотропіном, включаючи день індукції овуляції.

Введення препарату ввечері: лікування Цетротідом® 0,25 мг повинно починатись на 5-й день циклу оваріальної стимуляції (приблизно через 96 – 108 годин після початку оваріальної стимуляції за допомогою препаратів сечового або рекомбінантного гонадотропіну) та продовжуватись протягом періоду лікування гонадотропіном до вечора перед проведенням індукції овуляції.

Цетротід® 3 мг

Вміст одного флакона (3 мг цетрореліксу) вводять на 7-й день оваріальної стимуляції (приблизно через 132 – 144 години після початку оваріальної стимуляції за допомогою препарату сечового або рекомбінантного гонадотропіну).

Введення разової дози Цетротиду® 3 мг призводить до ефекту, який триває щонайменше, 4 дні. Якщо зростання фолікулів не дозволяє проводити індукцію овуляції на 5-й день після ін'єкції Цетротиду® 3 мг, слід додатково щоденно вводити по 0,25 мг цетрореліксу (Цетротід® 0,25 мг), починаючи з 96 годин після ін'єкції Цетротиду® 3 мг до дня індукції овуляції.

Приготування розчину

Цетротід® слід розчиняти лише у воді, яка міститься у попередньо заповненому шприці, що додається. Не застосовуйте розчин препарату, якщо він містить частки або непрозорий.

Побічні реакції.

Повідомлялось про місцеві реакції в місці ін'єкції (наприклад, еритема, набряк та свербіж). Звичайно вони є тимчасовими та легкого ступеня тяжкості. Частота подібних випадків, яка спостерігалась в клінічних дослідженнях, становила 8 % для Цетротиду® 3 мг та 9,4 % для Цетротиду® 0,25 мг. Також повідомлялось про рідкі випадки реакцій гіперчутливості, включаючи псевдоалергічні та анафілактоїдні реакції.

Поширені побічні реакції

Може спостерігатися синдром гіперстимуляції яєчників від легкого до помірного ступеня тяжкості (ступінь I або II за класифікацією BOOЗ), що є невід'ємним ризиком процедури стимуляції (див. розділ “Особливості застосування»).

Не часті побічні реакції

Синдром гіперстимуляції яєчників тяжкого ступеня тяжкості (ступінь III за класифікацією BOOЗ).
Нудота та головний біль.

Передозування.

Передозування препарату може призвести до подовженої дії препарату, але малоімовірно, що воно може викликати гострі токсичні ефекти.

У дослідженнях гострої токсичності, які проводились на гризунах, симптоми неспецифічної токсичності спостерігались після внутрішньочеревного введення цетрореліксу у дозах, які у 200 разів перевищували фармакологічно активну дозу при підшкірному застосуванні. Отже, у випадку передозування не потрібно проводити специфічне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Цетротід® не показаний для застосування при вагітності та лактації (див. розділ “Протипоказання”).
Результати дослідження на тваринах показали, що цетрорелікс дозозалежним способом впливає на фертильність, репродуктивні функції та вагітність. При застосуванні препарату під час відповідної фази вагітності не спостерігалось розвитку тератогенних ефектів.

Особливості застосування.

Цетротід® повинен призначати лише лікар-спеціаліст із досвідом роботи у цій галузі.

Особливу увагу слід приділяти жінкам з ознаками та симптомами активних алергічних реакцій або з відомою схильністю до алергії в анамнезі. Лікування Цетротидом® не рекомендується жінкам із тяжкими алергічними захворюваннями.

Під час або після оваріальної стимуляції може виникнути синдром гіперстимуляції яєчників. Цю

можливість слід враховувати як невід'ємний ризик процедури стимуляції із застосуванням гонадотропінів.

У разі виникнення синдрому оваріальної гіперстимуляції слід застосовувати симптоматичне лікування, наприклад, пацієнці повинен бути показаний спокій, внутрішньовенне введення електролітів або колоїдів та терапія із застосуванням гепарину.

Підтримка лютеальної фази повинна проводитись відповідно до практики конкретного медичного центру репродуктивних технологій.

Досі маємо обмежений досвід застосування препарату Цетротіду® при повторній процедурі оваріальної стимуляції. Отже, в повторних циклах препарат слід застосовувати тільки після зваженої оцінки співвідношення ризику і переваг його застосування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Завдяки своєму фармакологічному профілю є малоймовірним, що цетрорелікс може негативно впливати на здатність пацієнток керувати автомобілем або використовувати механізми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії.

Порошок Цетротіду® слід розчиняти лише у воді, яка міститься у попередньо заповненому шприці, що додається.

У дослідженнях *in vitro* була показана незначна ймовірність взаємодії Цетротіду® з препаратами, які метаболізуються цитохромом P450 або за участю глюкуронідази, або утворюють кон'югати деякими іншими шляхами. Однак можуть спостерігатись взаємодії з деякими зазвичай використовуваними препаратами, в т.ч. з препаратами, які можуть індукувати вивільнення гістаміну у чутливих осіб.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цетрорелікс є антагоністом гормону, що звільняє лютеїнізуючий гормон (ГЗЛГ). Він зв'язується із мембранними рецепторами клітин гіпофіза. Цетрорелікс конкурує з ендогенним ГЗЛГ за зв'язування з цими рецепторами. Завдяки такому механізму дії цетрорелікс контролює секрецію гонадотропінів (лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів).

Цетрорелікс у дозозалежний спосіб інгібує секрецію ЛГ та ФСГ із гіпофіза. Супресія фактично починається одразу ж після введення препарату і підтримується за рахунок продовженого лікування, причому без початкового стимулюючого ефекту.

У жінок цетрорелікс викликає затримку підвищення рівня ЛГ та, як наслідок, овуляції. У жінок, які піддаються оваріальній стимуляції, тривалість дії цетрореліксу є дозозалежною. Після введення разової дози 3 мг цетрореліксу тривалість дії становить щонайменше 4 дні. На 4-й день після введення супресія становить приблизно 70 %. Для дозування 0,25 мг/ін'єкцію ефект препарату буде підтримуватись при введенні ін'єкцій через кожні 24 години.

Після припинення лікування антагоністичний гормональний ефект цетрореліксу повністю зникає.

Фармакокінетика. Абсолютна біодоступність цетрореліксу після підшкірного введення становить приблизно 85%.

Загальний плазмовий та нирковий кліренс становлять $1,2 \text{ мл/хв.}^{-1} \times \text{кг}^{-1}$ і $0,1 \text{ мл/хв.}^{-1} \times \text{кг}^{-1}$, відповідно. Об'єм розподілу ($V_d, \text{ area}$) - $1,1 \text{ л/кг}$. Середні значення кінцевого періоду напіввиведення після внутрішньовенного та підшкірного введення становлять приблизно 12 та 30 годин відповідно, що вказує на наявність процесу абсорбції у місці введення. Підшкірне введення разових доз (від 0,25 до 3 мг цетрореліксу) та щоденне введення протягом 14 днів має лінійну кінетику.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий ліофілізат у вигляді коржа.

Несумісність.

Оскільки цетрорелікс є несумісним з деякими речовинами, що містяться у широковживаних розчинах для парентерального введення, порошок Цетротиду® слід розчиняти лише у воді для ін'єкцій, що додається.

Термін придатності.

2 роки. Використовувати одразу ж після розчинення.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в картонній коробці для захисту від світла.

Не застосовуйте Цетротид®, якщо білий порошок у флаконі змінив свій колір, або якщо розчинник непрозорий, має забарвлення або містить частки.

Упаковка.**Цетротид® 0,25 мг**

По 1 або 7 флаконів зі скла типу I, закупорених гумовими пробками вміщуються у картонну коробку.

До кожного флакона додається 1 попередньо заповнений шприц з 1 мл розчинника, 1 голка для розчинення, 1 голка для підшкірних ін'єкцій та 2 тампони, просочені спиртом.

Цетротид® 3 мг

По 1 флакону зі скла типу I, закупореному гумовою пробкою, 1 попередньо заповненому шприцу з 3 мл розчинника, 1 голці для розчинення, 1 голці для підшкірних ін'єкцій та 2 тампони, просочених спиртом, вміщуються у картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Бакстер Онкологі ГмбХ /

Baxter Oncology GmbH

або

П'єр Фабр Медикамент Продакшн, Акітен Фарм Інтернасьйональ (ПФМП/АФІ) /
Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International (PFMP/API)

Місцезнаходження.

Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфалія, Німеччина /

Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westphalia, Germany

або

Авеню дю Беарн, F-64320 Ідрон, Франція /

Avenue du Bearn, F-64320 IDRON, France.