

3684 - 2021

ИНСТРУКЦИЯ СОГЛАСОВАНО

по медицинскому применению лекарственного средства

Цетротид (Cetrotide) приказ Министерства здравоохранения

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Республики Беларусь	
от « 28 -01- 2021 » г.	№ 26
КЛС № _____	от « _____ » _____ 20__ г.

Торговое название: Цетротид**Международное непатентованное название:** Цетрореликс**Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав

Каждый флакон содержит:

активное вещество: цетрореликс (в виде цетрореликса ацетата) 0,25 мг,*вспомогательное вещество:* маннитол.

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

Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона.**Код АТХ:** N01CC02**Описание.** Лиофилизированная масса (в виде лепешки) белого цвета.**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Цетрореликс, являясь антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), связывается с рецепторами мембран клеток гипофиза и конкурентно ингибирует связывание эндогенного ГнРГ с этими рецепторами. Цетрореликс дозозависимо ингибирует секрецию гонадотропинов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов – гипофизом. Начало угнетения секреторной функции гипофиза наступает фактически сразу после введения препарата и поддерживается при продолжении введения без начального стимулирующего эффекта. У женщин цетрореликс вызывает задержку подъема уровня ЛГ и, как следствие – овуляции. Регулярные введения цетрореликса по 0,25 мг каждые 24 часа поддерживают эффект препарата. Действие цетрореликса полностью обратимо после прекращения лечения.

Фармакокинетика

Абсолютная биодоступность цетрореликса после подкожного введения составляет около 85 %. Объем распределения составляет 1,1 л/кг.

При подкожном введении разовых доз цетрореликса (от 0,25 до 3 мг), так же, как и при ежедневном введении в течение 14 дней, отмечается линейная кинетика препарата.

Общий плазменный и почечный клиренс составляют соответственно 1,2 мл/(мин · кг) и 0,1 мл/(мин · кг). Конечный период полувыведения после внутривенного и подкожного введения составляет, соответственно, в среднем около 12 и 30 часов, что свидетельствует о процессе абсорбции в месте инъекции.

Показания к применению

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

В клинических исследованиях Цетротид применялся с человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ), однако ограниченные исследования с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона демонстрируют подобную эффективность.

Способ применения и дозы

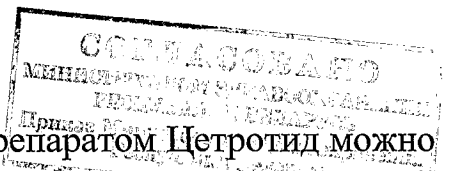
Цетротид может назначать только специалист-гинеколог. Для достижения максимальной эффективности лечения препаратом Цетротид следует внимательно ознакомиться с данными рекомендациями.

Первое введение Цетротида следует проводить под наблюдением врача и в условиях, которые обеспечат немедленное лечение в случае развития возможных аллергических/псевдоаллергических реакций (включая жизнеугрожающие анафилактические реакции). Следующие инъекции можно вводить самостоятельно до тех пор, пока пациентка не заметит признаков или симптомов, которые могут свидетельствовать о реакциях гиперчувствительности и последствиях таких реакций, требующих немедленного медицинского вмешательства.

Содержимое 1 флакона (0,25 мг цетрореликса) следует вводить один раз в день через каждые 24 часа утром или вечером. После первой инъекции пациентка в течение 30 минут должна находиться под медицинским наблюдением, чтобы убедиться в отсутствии аллергической или псевдоаллергической реакции на введение препарата.

Введение препарата утром: лечение Цетротидом следует начинать на 5 или 6 день стимуляции яичников (приблизительно через 96-120 часов после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать на протяжении всего периода стимуляции гонадотропином, включая день индукции овуляции или введения человеческого хорионического гонадотропина (чХГ).

День начала введения препарата Цетротид зависит от овариального ответа на лечение, то есть от количества и размера растущих фолликулов и/или



количества эстрадиола в крови. Начало лечения препаратом Цетротид можно отложить в случае отсутствия роста фолликулов, хотя в клинической практике применение препарата начинают на 5 или 6 день цикла стимуляции.

Введение препарата вечером: лечение Цетротидом следует начинать на 5 день стимуляции яичников (приблизительно через 96-108 часов после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать на протяжении всего периода стимуляции гонадотропином, включая вечер, предшествующий дню индукции овуляции. День начала введения препарата Цетротид зависит от овариального ответа на лечение, то есть от количества и размера растущих фолликулов и/или количества эстрадиола в крови. Начало лечения препаратом Цетротид можно отложить в случае отсутствия роста фолликулов, хотя в клинической практике применение препарата начинают на 5 или 6 день цикла стимуляции.

Реакции в месте введения препарата можно минимизировать, каждый раз меняя место инъекции, не вводя инъекцию в одно и то же место и используя технику медленного введения инъекции для обеспечения постепенной абсорбции препарата.

Инструкция для пациенток по приготовлению раствора и введению препарата Цетротид

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 вводить Цетротид самостоятельно.

Цетротид предназначен для подкожного введения в нижнюю часть передней брюшной стенки, желателно в область вокруг пупка. Во избежание появления местного раздражения при повторном введении препарата следует ежедневно менять место инъекции.

Цетротид следует растворять только прилагаемым растворителем с помощью осторожных круговых движений. Во избежание образования пузырьков, не следует применять энергичное встряхивание для ускорения растворения.

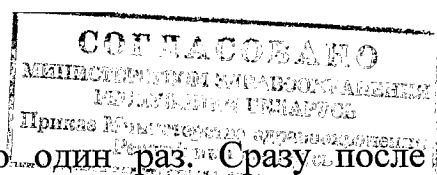
Нельзя использовать раствор, если он непрозрачен или содержит нерастворенные частицы.

Следует вводить все содержимое флакона. Это позволит ввести дозу цетрореликса не менее 0,23 мг. Раствор следует вводить сразу после его приготовления.

Поскольку раствор препарата перед введением инъекции должен быть комнатной температуры, флакон с препаратом и растворитель следует вынуть из холодильника за 30 минут перед использованием.

При самостоятельном введении Цетротида необходимо выполнить следующие рекомендации.

1. Вымойте руки. Очень важно, чтобы руки и все необходимые для введения предметы были чистыми.
2. На чистой поверхности расположите все, что Вам необходимо для инъекции (один флакон с препаратом, один шприц с растворителем, одну иглу с желтой маркировкой, одну иглу с серой маркировкой и два пропитанных спиртом тампона).
3. Снимите крышку с флакона. Протрите алюминиевое кольцо и резиновую пробку с помощью одного тампона, пропитанного спиртом.
4. Возьмите иглу с желтой маркировкой и удалите с нее обертку. Достаньте из упаковки шприц с растворителем. Наденьте иглу на шприц с растворителем и снимите с нее 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 вращайте флакон до полного растворения порошка. Избегайте энергичного встряхивания, чтобы во время растворения не образовались пузырьки.
7. Наберите все содержимое флакона в шприц. Если во флаконе остался раствор, переверните флакон и выдвиньте иглу так, чтобы ее 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 все содержимое флакона.
8. Снимите со шприца иглу и положите шприц. Возьмите иглу с серой маркировкой и удалите с нее обертку. Наденьте иглу на шприц и снимите с нее 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, желательнее 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 надежно зафиксируйте ее 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 зажать кожу в месте введения тампоном, пропитанным спиртом. 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 ее тампоном в месте введения иглы. Для повторной инъекции этот раствор применять нельзя, вылейте содержимое шприца в раковину. Повторите все этапы, начиная с п. 1.



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

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными эффектами являются реакции в месте инъекции, такие как эритема, отек и зуд, которые обычно являются преходящими по течению и легкими по степени тяжести. В клинических исследованиях после многократного введения Цетротида 0,25 мг такие эффекты наблюдались с частотой 9,4 %.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) легкой или умеренной степени тяжести (степень I или II согласно классификации ВОЗ) встречается часто и должен рассматриваться как неотъемлемый риск процедуры стимуляции. В то же время, СГЯ в тяжелой форме встречается нечасто. Нечасто сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности, включая псевдоаллергические/анафилактические реакции.

Побочные реакции классифицируют согласно частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Иммунная система

Нечасто: системные аллергические/псевдоаллергические реакции, включая жизнеугрожающие анафилактические реакции.

Нервная система

Нечасто: головная боль.

Желудочно-кишечный тракт

Нечасто: тошнота.

Репродуктивная система и молочные железы

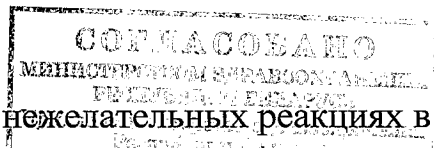
Часто: может наблюдаться синдром гиперстимуляции яичников от легкой до умеренной степени тяжести (степень I или II ВОЗ), который является неотъемлемым риском процедуры стимуляции.

Нечасто: тяжелая форма синдрома гиперстимуляции яичников (степень III ВОЗ).

Общие расстройства и реакции в месте введения

Часто: местные реакции в месте введения (например, эритема, отек и зуд).

Важно сообщать о подозреваемых 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.



В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь», <http://www.rceth.by>).

В Республике Армения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения («Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Эмиля Габриеляна», www.pharm.am).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или каким-либо другим структурным аналогам гонадотропин-рилизинг гормона, экзогенным пептидным гормонам или любым вспомогательным веществам препарата;
- беременность и лактация;
- тяжелая почечная недостаточность.

Особые указания

Аллергические состояния

Сообщалось о случаях аллергических/псевдоаллергических реакций, включая жизнеугрожающую анафилаксию, после введения первой дозы препарата.

Особое внимание следует уделять женщинам с признаками и симптомами активных аллергических реакций или со склонностью к аллергии в анамнезе. Лечение Цетротидом не рекомендуется проводить у женщин с тяжелыми аллергическими заболеваниями.

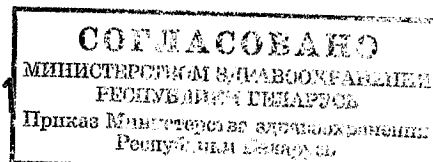
Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

Во время или после проведения стимуляции овуляции может развиваться синдром гиперстимуляции яичников, который следует рассматривать как неотъемлемый риск процедуры стимуляции с применением гонадотропинов. Синдром гиперстимуляции яичников следует лечить симптоматически, например, пациентке должны быть показаны покой, внутривенное введение электролитов/коллоидов и терапия с применением гепарина.

Поддержку лютеиновой фазы следует проводить в соответствии с общепринятыми протоколами вспомогательных репродуктивных технологий.

Повторные циклы стимуляции яичников

До настоящего времени накоплен недостаточный опыт проведения повторных циклов стимуляции овуляции с применением Цетротидом. Поэтому при повторных курсах лечения препарат следует применять только после тщательной оценки соотношения потенциального риска и преимуществ лечения.



Врожденные пороки развития

Распространенность врожденных пороков развития после проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с применением или без применения антагонистов ГнРГ может быть немного выше, чем после спонтанного оплодотворения, хотя еще неизвестно, связано ли это с факторами, обусловившими бесплодие пары, или процедурами ВРТ.

Ограниченные данные, полученные в последующих клинических наблюдениях 316 новорожденных, родившихся у женщин, которые принимали цетрореликс для лечения бесплодия, позволяют предположить, что цетрореликс не повышает риск развития врожденных пороков у потомства.

Нарушение функции печени

Цетрореликс не изучался у пациенток с нарушением функции печени, поэтому в таких случаях нужно соблюдать осторожность.

Нарушение функции почек

Цетрореликс не изучался у пациенток с нарушением функции почек, поэтому в таких случаях нужно соблюдать осторожность.

Цетрореликс противопоказан пациенткам с тяжелыми нарушениями функции почек.

Лица пожилого возраста

Показания для применения Цетротида лицами пожилого возраста отсутствуют.

Дети

Цетротид не применяется для лечения детей.

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).

В исследованиях острой токсичности, проводившихся на грызунах, симптомы неспецифической токсичности наблюдались после интраперитонеального введения цетрореликса в дозах, более чем в 200 раз превышающих фармакологически эффективную дозу, предназначенную для подкожного введения человеку.

Влияние на способность управления автотранспортом и работу с механизмами

Цетротид не влияет или незначительно влияет на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами
Специальных исследований лекарственных взаимодействий цетрореликса не проводилось. В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована малая вероятность лекарственных взаимодействий при сочетании введения препарата Цетротид с препаратами, метаболизм которых происходит при участии цитохрома P450, или образующими глюкурониды или конъюгаты некоторыми другими путями. Однако возможности таких взаимодействий с гонадотропинами или препаратами, которые могут индуцировать высвобождение гистамина у чувствительных к этому лиц, полностью исключить нельзя.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Цетротид не предназначен для применения во время беременности и лактации.

Результаты исследований, проведенных на животных, показали, что цетрореликс дозозависимым способом влияет на фертильность, репродуктивные функции и беременность. При применении препарата во время соответствующей фазы беременности развития тератогенных эффектов не наблюдалось.

Несовместимость

Цетротид нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением растворителя, прилагаемого к упаковке.

Срок годности

2 года.

Для одноразового применения сразу после приготовления раствора.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в холодильнике (2-8 °С) в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать и не помещать вблизи охлаждающего элемента.

Нераспечатанный препарат может храниться в оригинальной упаковке в течение 3 месяцев при комнатной температуре (не выше 30 °С).

Хранить в недоступном для детей месте.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения в количестве, эквивалентном 0,25 мг, во флаконе из бесцветного стекла.

1 предварительно заполненный шприц с 1 мл растворителя для приготовления раствора для парентерального введения.

1 игла для растворения (№ 20) в контурной безыглаковой упаковке.

1 игла для подкожной инъекции (№ 27) в контурной безыглаковой упаковке.

2 спиртовых тампона в двухслойном пакете.

3684 - 2021

Комплект, состоящий из флакона, шприца с растворителем, 2 игл и 2 тампонов, помещен в контурную ячейковую упаковку. 1 или 7 контурных ячейковых упаковок помещены в картонную коробку с инструкцией по применению.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Бакстер Онкология ГмбХ

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфалия, Германия

