

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Цетротид 0.25 mg, прашок и растворувач за раствор за инјекција.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 0.25 mg цетрореликс (како ацетат).

По реконституцијата со приложениот растворувач, секој милилитар раствор содржи 0.25 mg цетрореликс.

За комплетна листа на ексципиенси, види 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за раствор за инјекција.

Изглед на прашокот: бел лиофилизат

Изглед на растворувачот: бистар и безбоен раствор

pH на реконституираниот раствор е 4.0 – 6.0

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Превенција на прематурна овулација кај пациентки кои се во процес на контролирана оваријална стимулација, после која следи собирање на ооцитите и изведување на асистирани репродуктивни техники.

Во клиничките испитувања Цетротид е користен заедно со хуман менопаузален гонадотропин (HMG), но сепак ограничените искуства со рекомбинантен фоликул-стимулирачки хормон (FSH) покажуваат слична ефикасност.

4.2 Дозирање и начин на давање

Цетротид смее да го препишува само лекар специјалист кој е искусен во третманот на стерилитет.

Дозирање

Првото администрирање на Цетротид треба да се изведе под надзор на лекар и во услови каде при можни алергиски/псевдо-алергиски реакции (вклучувајќи животна загрозувачка анафилакса) може веднаш да се реагира. Следните инјекции можат и да се само-администрираат доколку пациентката е свесна за знаците и симптомите кои можат да индицираат хиперсензитивност, последиците од таква реакција и потребата од итна медицинска интервенција.

Содржината од 1 вијала (0.25 mg цетрореликс) се дава еднаш дневно, во 24 часовни интервали, наутро или навечер. По првата инјекција, се препорачува пациентката да биде под медицински надзор во рок од 30 минути за да се осигураме дека нема алергиска/псевдо-алергиска реакција на инјекцијата.



Постара популација

Нема релевантна употреба на Цетротид кај геријатриската популација.

Педијатриска популација

Нема релевантна употреба на Цетротид кај педијатриска популација.

Начин на администрација

Цетротид е наменет за субкутана инјекција во долниот абдоминален сид.

Реакциите на местото на инјектирање можат да се минимизираат со ротирање на местото на инјекцијата, со одложување на инјектирање на истото место и бавно инјектирање на медицинскиот производ што потпомага прогресивна абсорпција на медицинскиот производ.

Администрирање наутро: Третманот со Цетротид треба да започне на 5-иот или 6-иот ден од оваријалната стимулација со уринарни или рекомбинантни гонадотропини (приближно 96 до 120 часа од започнувањето на оваријалната стимулација) и истиот треба да се продолжи заедно со гонадотропините вклучувајќи го и денот на индукција на овулација. Започнувањето на третманот со Цетротид може да зависи од оваријалната реакција, односно бројот и големината на развиените фоликули и/или количината на циркулирачки естрадиол. Започнувањето на третманот со Цетротид може да биде одложено при одсуство на фоликуларен раст, иако клиничкото искуство е базирано на започнување на третман со Цетротид на ден 5 или ден 6 од стимулацијата.

Администрирање навечер: Третманот со Цетротид треба да започне на 5-иот ден од оваријалната стимулација (приближно 96 до 108 часа од започнувањето на оваријалната стимулација) со уринарни или рекомбинантни гонадотропини и истиот треба да се продолжи заедно со гонадотропините се до вечерта пред денот на индукција на овулација. Започнувањето на третманот со Цетротид може да зависи од оваријалната реакција, односно бројот и големината на развиените фоликули и/или количината на циркулирачки естрадиол. Започнувањето на третманот со Цетротид може да биде одложено при одсуство на фоликуларен раст, иако клиничкото искуство е базирано на започнување на третман со Цетротид на ден 5 или ден 6 од стимулацијата.

За инструкции за реконституција на медицинскиот производ пред администрирање, да се види дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

Цетрореликс не смее да се користи во присуство на било која од состојбите наведени подолу:

- Хиперсензитивност на активната субстанца или било кои структурални аналози на gonadotropin-releasing hormone (GnRH), екстринзични пептидни хормони или било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Бременост и доење
- Пациентки со тешко бубрежно нарушување.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Алергиска состојба

Пријавени се случаи на алергиски/псевдо-алергиски реакции, вклучувајќи животна загрозувачка анафилакса, по првата доза на лекот (види дел 4.8).

Кај пациентки кои ќе покажат знаци и симптоми на активна алергиска состојба или кои имаат историја на алергиска предиспозиција треба да води особена грижа. Третманот со Цетротид не се препорачува кај жени со тешки алергиски состојби.



Синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS)

За време или после оваријалната стимулација може да се појави синдром на оваријална хиперстимулација (Ovarian hyper stimulation syndrome -OHSS). Овој настан треба да се земе предвид како интринзичен ризик на процедурата на стимулација со гонадотропини.

OHSS треба да се третира симптоматски, на пр. со одморање, интравенски електролити/колоиди и хепаринска терапија.

Поддршката на лутеалната фаза треба да се изведува во согласност со праксата на медицинскиот центар за репродукција.

Повторена процедура на оваријална стимулација

Досега има ограничени искуства со администрирање Цетротид за време на повторени процедури на оваријална стимулација. Затоа Цетротид може да се дава во повторени циклуси само после внимателна проценка на односот корист /ризик.

Конгенитални аномалии

Преваленцата на конгенитални аномалии после употребата на асистирани репродуктивни технологии (ART) со или без GnRH антагонисти може да биде малку повисока во споредба со спонтаните зачнувања, иако не е јасно дали тоа е поврзано со фактори поврзани со инфертилитетот на парот или самите ART процедури. Ограничени податоци од клинички follow-up студии на 316 новороденчиња од жени кај кои бил администриран цетрореликс за третман за инфертилитет сугерираат дека цетрореликс не го зголемува ризикот за конгенитални аномалии кај потомците.

Хепатално нарушување

Цетрореликс не е проучуван кај пациенти со хепатално нарушување, и според тоа се препорачува внимателност.

Ренално нарушување

Цетрореликс не е проучуван кај пациенти со ренално нарушување, и според тоа се препорачува внимателност. Цетрореликс е контраиндициран кај пациенти со тешко бубрежно нарушување (види дел 4.3.).

4.5 Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција

Не се изведени формални студии за интеракции на цетрореликс со други лекови. *In vitro* испитувањата покажуваат дека интеракциите не се веројатни со лекови кои се метаболизираат со цитохром P450 или гликонизираат или конјугираат на друг начин. Сепак, можноста за интеракции со гонадотропини или медицински препарати кои индуцираат ослободување на хистамин кај чувствителни индивидуи не може тотално да се исклучи.

4.6 Бременост и доење

Бременост или доење

Цетротид не смее да се употребува при бременост или доење (види дел 4.3).

Плодност

Испитувањата правени кај животни покажуваат дека цетрореликс има дозно поврзано влијание врз плодноста, репродуктивните перформанси и бременоста. При давање на лекот во чувствителната фаза на бременост, не се јавил тератоген ефект.

4.7 Влијание врз способноста за управување со возило и машини

Цетротид нема или има занемарливо влијание врз способноста за управување со возило или машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавени несакани дејства се локални реакции на местото на инјектирање како црвенило, оток и чешање кои вообичаено се минливи по природа и со благ интензитет. Во клинички студии, овие несакани ефекти се поврзани со фреквенција од 9.4% при повеќекратното инјектирање на Цетротиде 0.25 mg.

Лесен до умерен OHSS (WHO група I или II) се често пријавени и треба да се сметаат како интринзичниот ризик поврзан со стимулативната процедура. Појава на тешка форма на OHSS останува невообичаена.

Невообичаено, пријавени се случаи на пречувствителност вклучувајќи псеудо-алергиски/ анафилактични реакции.

Листа на несакани дејства

Несаканите дејства пријавени подолу се класифицирани според честотата на појавување, како што следи: многу чести ($\geq 1/10$), вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$).

Нарушување на имуниот систем

Невообичаени: Системски алергиски/псеудо-алергиски реакции вклучувајќи живото-загрозувачка анафилакса.

Нарушување на нервниот систем

Невообичаени: Главоболка

Гастроинтестинални нарушувања

Невообичаени: Гадење

Нарушување на репродуктивниот систем и дојките

Вообичаени: Лесен до умерен OHSS (WHO група I или II) може да се јават како интринзичен ризик при процедурата за стимулација (види дел 4.4)

Невообичаени: Тешка форма на OHSS (WHO група III)

Општи нарушувања и реакции на местото на инјектирање

Вообичаени Локална реакција на местото на инјектирање (црвенило, оток и чешање).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по ставање на лекот во промет е важно. Со тоа се овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик на лекот. Здравствените професионалци се молат да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства до Националниот центар за фармаковигиланца.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Предозирањето кај луѓе може да резултира со продолжено дејство, но не е поврзано со акутни токсични ефекти.

Во студиите за акутниот токсичен ефект изведувани кај глодари, забележани се не-специфични токсични симптоми после интраперитонеално администрирање на цетрореликс во дози 200 пати повисоки од фармаколошки ефективната доза после субкутано администрирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: анти-гонадотропин-релизинг хормони, АТС код: H01CC02.

Механизам на дејство:

Цетрореликс е лутеинизирачки хормон-релизинг хормон (LHRH) антагонист. LHRH се врзува за мембранските рецептори на клетките на хипофизата. Цетрореликс делува компетитивно со врзувањето на ендогениот LHRH на овие рецептори. Поради овој начин на дејство, цетрореликс ја контролира секрецијата на гонадотропините (LH и FSH).

Во зависност од дозата цетрореликс ја инхибира секрецијата на LH и FSH од страна на хипофизата. Почетокот на супресијата е моментален и се одржува со континуиран третман, без претходен иницијален стимулаторен ефект.

Клиничка ефикасност и безбедност

Кај жени, цетрореликс го одложува излучувањето на LH и следствено на тоа ја одложува и овулацијата. Кај жени кои се во процес на оваријална стимулација времетраењето на дејството на цетрореликс зависи од дозата. При доза од 0.25 mg, ефектот на цетрореликс ќе се одржи со повторувани инјектирања на секои 24 часа.

Кај животните и кај луѓето, антагонистичкиот хормонален ефект на цетрореликс по завршетокот на третманот е потполно реверзибилен.

5.2 Фармакокинетички својства

Абсорпција:

Апсолутната биорасположивост на цетрореликс после субкутано администрирање е околу 85%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција (V_d) е $1.1 \text{ L} \times \text{kg}^{-1}$.

Елиминација

Тоталниот плазма клиренс и реналниот клиренс се $1.2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ и $0.1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$, соодветно.

Средната вредност на крајниот полу-живот после интравенска и субкутана администрација се околу 12 и 30 часа, соодветно, истовремено покажувајќи го ефектот на процесот на абсорпција на местото на инјектирање.

Линеарност

Поткожното администрирање на единечни дози (0.25mg до 3mg цетрореликс) и дневното дозирање подолго од 14 дена покажува линеарна кинетика.

5.3 Претклинички податоци за сигурност

Не-клиничките податоци не покажуваат опасност од ризик за луѓето базирани на конвенционални студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторени дози, генотоксичност, карциноген потенцијал, токсичност за репродукција.



Од студиите за акутна, субакутна и хронична токсичност изведувани кај стаорци и кучиња со поткожни инјекции на цетрореликс, не била забележана токсичност на целни органи. При интравенски, интра-артеријални и паравенски инјекции кај кучиња со дози многу повисоки од клиничките дози за луѓе, не биле забележани знаци на локална иритација или инкомпатибилност.

Цетрореликс не покажал мутаген или кластоген потенцијал во тестови за генски и хромозомски мутации.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Прашок:

Манитол

Растворувач:

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Овој медицински препарат не смее да се меша со други медицински производи освен оние спомнати во дел 6.6.

6.3 Рок на траење

Неотворена вијала: 2 години.

По реконституција: да се употреби веднаш.

6.4 Посебни мерки за чување

Да се чува во фрижидер (2°C-8°C). Не го замрзнувајте и не го чувајте блиску до делот за замрзнување или до пакување за замрзнување.

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина. Неотворениот медицински производ може да се чува во оригиналното пакување на собна температура (не повисока од 30°C) најмногу до три месеци. Медицинскиот производ мора да се доведе до собна температура пред инјектирање. Извадете го од фрижидерот приближно 30 минути пред употреба.

6.5 Вид и содржина на пакувањето

Прашок: вијала од 2 ml (тип I стакло) со затворувач (бромобутил гума) и заштитно алуминиумско капаче.

1 вијала содржи: 0,25 mg цетрореликс

Растворувач: претходно-наполнет шприц (Тип 1 стакло) со стопер затворац (силиконизирана бромобутил гума) и капаче на врвот (полипропилен и стирен бутадиен гума)

1 претходно-наполнет шприц содржи 1 ml вода за инјекции.

Големина на пакување: 1 вијала и 1 претходно наполнет шприц.

Дополнително со секоја вијала, пакувањето содржи и:

1 игла за инјектирање (дебелина 20)

1 хиподермална игла за инјектирање (дебелина 27)

2 алкохолни тупфера



6.6 Инструкции за употреба, ракување и отстранување

Медицинскиот производ мора да се овозможи да постигне собна температура пред инјектирање. Треба да се извади од фрижидерот приближно 30 минути пред употреба.

Цетротид треба да се реконституира само со приложениот растворувач, правејќи нежно, кружно движење. Треба да се избегнува силно протресување кое би создало меурчиња.

Реконституираниот раствор е без честици и бистар. Измешаниот раствор не смее да се користи доколку содржи нерастворени честици или не е бистар.

Целосната содржина од вијалата треба да се извлече за да се осигура дека на пациентот му се испорачува доза од најмалку 0.23 mg цетрореликс.

Растворот треба да се искористи веднаш по реконституцијата.

Неупотребениот лек и отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ВАРУС ДООЕЛ, ул. Скупи бр.57, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ

Решение бр.: 11-4236/2

9. ДАТУМ НА ПРВО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕ

- / 01.04.2016

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2019

