

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cetrotide[®], 0,25 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: cetoreliks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa praškom sadrži 0,25 mg cetoreliksa (u obliku cetoreliks-acetata).

Nakon rekonstituisanja sa priloženim rastvaračem, jedan mL rastvora sadrži 0,25 mg cetoreliksa.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Izgled praška: liofilizovani kolač bele boje

Izgled rastvarača: bistar, bezbojan rastvor

pH rastvora nakon rekonstitucije je 4,0 - 6,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција prevremene ovulacije kod pacijentkinja koje su podvrgnute kontrolisanoj stimulaciji ovarijuma, nakon čega slede prikupljanje oocita i metode asistirane reprodukcije.

U kliničkim ispitivanjima lek Cetrotide je korišćen sa humanim menopauzalnim gonadotropinom (HMG), međutim, ograničeno iskustvo sa rekombinantnim folikuloestimulirajućim hormonom (FSH) ukazuje na sličnu efikasnost.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Cetrotide sme da propiše samo lekar sa iskustvom u ovoj oblasti.

Doziranje

Prvu primenu leka Cetrotide treba sprovesti pod nadzorom lekara i u uslovima u kojima je odmah dostupna terapija eventualnih alergijskih/pseudoalergijskih reakcija (uključujući i životno ugrožavajuće anafilaktičke reakcije). Posle prve injekcije pacijent može sam sebi da daje injekcije, ukoliko je upoznat sa znacima i simptomima reakcije preosetljivosti, sa posledicama takve reakcije kao i sa potrebom za hitnom medicinskom intervencijom.

Sadržaj jedne bočice (0,25 mg cetoreliksa) treba primenjivati jednom dnevno u intervalima od 24 h, ili ujutru ili uveče. Posle prve primene leka, savetuje se da pacijent bude 30 minuta pod medicinskim nadzorom kako bi bili sigurni da nema alergijskih ili pseudoalergijskih reakcija na injekciju.

Starije osobe

Nema relevantne indikacije za primenu leka Cetrotide kod starije populacije.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka Cetrotide u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Cetrotide je namenjen za supkutanu primenu, u donji deo abdominalnog zida.

Reakcije na mestu primene se mogu umanjiti promenom mesta injektovanja, odlaganjem davanja injekcije na isto mesto i usporenim davanjem injekcije radi postizanja progresivne resorpcije leka.

Primena ujutru: Terapiju lekom Cetrotide treba započeti petog ili šestog dana stimulacije jajnika (približno 96 do 120 sati nakon početka stimulacije jajnika) zajedno sa urinarnim ili rekombinantnim gonadotropinima i treba je nastaviti tokom celokupnog vremena trajanja lečenja gonadotropinom uključujući i dan indukcije ovulacije.

Primena uveče: Terapiju lekom Cetrotide treba započeti petog dana stimulacije jajnika (približno 96 do 108 sati nakon početka stimulacije jajnika) zajedno sa urinarnim ili rekombinantnim gonadotropinima i treba je nastaviti tokom celokupnog vremena trajanja lečenja gonadotropinom, do večeri pre dana indukcije ovulacije.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Lek Cetrotide se ne sme primenjivati u slučaju da je prisutno neko od sledećih stanja:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji strukturni analog gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH), ekstrinzične peptidne hormone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Tokom trudnoće i laktacije.
- Pacijentkinje sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Alergijska stanja

Prijavljivani su slučajevi alergijskih/pseudoalergijskih reakcija, uključujući i životno ugrožavajuću anafilaksu nakon primene prve doze leka (videti odeljak 4.8).

Potreban je poseban oprez kod žena sa znacima i simptomima aktivne alergijske reakcije ili kod žena kod kojih postoje podaci o alergijskoj predispoziciji. Lečenje lekom Cetrotide ne preporučuje se ženama sa teškim alergijskim reakcijama.

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS)

Tokom ili nakon stimulacije jajnika može se pojaviti sindrom ovarijalne hiperstimulacije. Ova pojava se mora smatrati intrinzičnim rizikom procedure stimulacije jajnika gonadotropinima.

Lečenje sindroma ovarijalne hiperstimulacije treba da bude simptomatsko, na primer, mirovanje, intravenska primena elektrolita/koloida i terapija heparinom.

Podržavanje lutealne faze treba da bude usaglašeno sa uobičajenom praksom u medicinskoj ustanovi.

Ponovljena procedura stimulacije jajnika

Dosadašnje iskustvo u primeni cetriliksa tokom ponavljanja procedura stimulacije jajnika je ograničeno. Zbog toga lek Cetrotide treba koristiti u ponavljenim ciklusima samo nakon pažljive procene odnosa rizika i koristi.

Kongenitalne anomalije

Prevalenca kongenitalnih anomalija posle primene asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART) sa ili bez primene antagonista GnRH može biti neznatno veća nego nakon spontanog začeća iako nije poznato da li je to povezano sa faktorima koji su svojstveni za nepolodnost kod parova ili ART procedurama.

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja u kojima se pratilo 316 novorođenčadi žena kojima se primenjivao cetoreliks zbog lečenja neplodnosti ukazuju na to da cetoreliks ne povećava rizik za nastanak kongenitalnih anomalija kod novorođenčadi.

Oštećenje funkcije jetre

Primena cetoreliksa nije ispitivana kod pacijenatkinja sa oštećenjem funkcije jetre i stoga je neophodan oprez.

Oštećenje funkcije bubrega

Primena cetoreliksa nije ispitivana kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega i stoga je neophodan oprez.

Primena cetoreliksa je kontraindikovana kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene formalne studije interakcija lekova sa cetoreliksom. *In vitro* istraživanja su pokazala da su malo verovatne interakcije sa lekovima koji se metabolišu pomoću enzima citohromom P450 ili podležu reakciji glukuronidacije ili se na bilo koji drugi način konjuguju. Međutim, mogućnost interakcija sa gonadotropinima ili lekovima koji mogu kod osetljivih osoba da indukuju oslobađanje histamina, ne može biti u potpunosti isključena.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Lek Cetrotide nije namenjen za upotrebu tokom trudnoće i dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Proučavanja na životinjama su ukazala da cetoreliks pokazuje dozno zavisian uticaj na plodnost, reproduktivnu sposobnost i trudnoću. Nisu se ispoljili teratogeni efekti kada je lek primenjivan tokom osetljive faze gestacije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Cetrotide nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila leka

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su lokalne reakcije na mestu primene injekcija kao što su eritem, otok i pruritus, koje su obično prolaznog karaktera i blagog intenziteta. U kliničkim ispitivanjima, ove reakcije se sreću sa učestalošću od 9,4%, nakon ponovljenih injekcija lekom Cetrotide 0,25 mg.

Blagi do umereni sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS) (I ili II stepena prema SZO) često je prijavljivan, i treba ga smatrati intrinzičnim rizikom procedure stimulacije jajnika (videti odeljak 4.4). Nasuprot tome, težak SOHS javlja se povremeno.

Povremeno su prijavljeni slučajevi reakcija preosetljivosti, uključujući pseudoalergijske/anafilaktoidne reakcije.

Lista neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene u nastavku su klasifikovane na osnovu njihove učestalosti pojavljivanja kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$).

Poremećaji imunskog sistema

Povremene: Sistemske alergijske/pseudoalergijske reakcije, uključujući i životno ugrožavajuću anafilaksu.

Poremećaji nervnog sistema

Povremena: Glavobolja

Gastrointestinalni poremećaji

Povremena: Mučnina

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Česta: Blagi do umereni sindrom ovarijalne hiperstimulacije (I ili II stepena prema SZO) se može javiti, što je intrinzični rizik procedure stimulacije jajnika (videti odeljak 4.4).

Povremena: Težak oblik sindroma ovarijalne hiperstimulacije (SZO stepen III)

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Česta: Lokalne reakcije na mestu primene injekcije (npr. eritem, otok i pruritus) su prijavljivane.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje kod ljudi može kao rezultat imati produženo delovanje leka ali je malo verovatno da bude udruženo sa akutnim toksičnim efektima leka.

U proučavanju akutne toksičnosti na pacovima uočeni su nespecifični toksični simptomi posle intraperitonealne primene cetroreliksa u dozi koja je više od 200 puta veća nego farmakološka doza data supkutanom primenom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: hormoni hipotalamusa; antagonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona

ATC šifra: H01CC02

Mehanizam dejstva

Cetroreliks je antagonista oslobađajućeg hormona luteinizirajućeg hormona (LHRH). LHRH se vezuje za membranske receptore ćelija hipofize. Cetroreliks konkuriše sa endogenim LHRH za ova receptorska mesta. Usled ovakvog mehanizma dejstva, cetroreliks kontroliše sekreciju gonadotropina (LH i FSH).

Cetroreliks dozno-zavisno inhibira sekreciju LH i FSH iz hipofize. Pojava supresije je praktično trenutna i održava se kontinuiranom primenom, bez početnog stimulatornog efekta.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kod žena, cetroreliks odlaže LH talas i posledičnu ovulaciju. Kod žena podvrgnutih stimulaciji jajnika, trajanje dejstva cetroreliksa je dozno zavisno. Pri dozi od 0,25 mg po injekciji, injekcije ponavljane na svaka 24 sata održavajuće efekat cetroreliksa.

Kod životinja kao i kod ljudi, antagonistički hormonski efekat cetroreliksa je u potpunosti bio reverzibilan nakon završetka lečenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost cetroreliksa je posle supkutane primene oko 85%.

Distribucija

Volumen distribucije (V_d) iznosi $1,1 \text{ L} \times \text{kg}^{-1}$.

Eliminacija

Ukupni plazma klirens i renalni klirens iznose $1,2 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ odnosno $0,1 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije nakon intravenske i supkutane primene je oko 12 h odnosno 30 h, što ukazuje na efekte procesa resorpcije na mestu primene injekcije.

Linearnost

Supkutana primena pojedinačne doze (0,25 mg do 3 mg cetroreliksa), kao i dnevno doziranje preko 14 dana pokazuju linearnu kinetiku.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti, nisu pokazali postojanje posebnog rizika za ljude.

U studijama akutne, subakutne i hronične toksičnosti na pacovima i psima, a nakon supkutane primene cetroreliksa, nije primećena toksičnost niti na jednom ciljanom organu. Nije bilo znakova lokalne iritacije na mestu primene leka kao ni inkompatibilnosti kod pasa nakon intravenske, intraarterijalne i paravenske injekcije, kada je cetroreliks primenjivan u dozama koje su očigledno više od onih koje su namenjene za kliničku primenu kod ljudi.

Cetroreliks nije pokazao mutageni ili klastogeni potencijal u testovima za detekciju genskih i hromozomskih mutacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Manitol

Rastvarač:

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Lek upotrebiti odmah nakon rekonstitucije.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla tip I sa gumenim čepom koja sadrži prašak.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze:

1 bočica sa praškom,

1 napunjeni injekcioni špric (staklo tip I sa gumenim čepom) koji sadrži 1 mL rastvarača za parenteralnu upotrebu,

1 injekciona igla (G 20),

1 hipodermalna injekciona igla (G 27),

2 alkoholna tufpera,

Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Cetrotide treba rekonstituisati samo sa datim rastvaračem, koristeći nežne kružne pokrete. Energične pokrete koji proizvode mehuriće vazduha treba izbegavati.

Rekonstituisan rastvor je bistar i bez čestica. Rekonstituisan rastvor ne treba koristiti ukoliko nije bistar ili sadrži vidljive čestice.

Izvucite sav sadržaj iz bočice. To obezbeđuje da pacijent dobije najmanje 0,23 mg cetrotreliksa.

Rastvor treba primeniti odmah nakon rekonstitucije.

Svu neiskorućenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK D.O.O. BEOGRAD

Omladinskih brigada 90 v, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01597-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.05.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2016.