

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Cetrotide, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 0.25mg
INN: cetrotireliks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sa praškom sadrži 0.25 mg cetrotireliksa (u obliku acetata).
Nakon rekonstituisanja sa datim rastvaračem, svaki mL rastvora sadrži 0.25 mg cetrotireliksa.
Za punu listu pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekcije.

Izgled praška: liofilizat bijele boje
Izgled rastvarača: bistar, bezbojan rastvor
pH rastvora je 4.0 - 6.0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција prijevremene ovulacije kod pacijenata koji su podvrgnuti kontrolisanoj ovarijalnoj stimulaciji, praćenju punkcijom oocita i pomoćnim reproduktivnim tehnikama.

U kliničkim ispitivanjima Cetrotide je korišten sa humanim menopauznim gonadotropinom (HMG), međutim, ograničeno iskustvo sa rekombinantnim folikul-stimulišućim hormonom (FSH) sugerira sličnu efikasnost.

4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Cetrotide treba započeti pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u ovoj oblasti.

Doziranje

Prvo davanje lijeka Cetrotide treba se izvesti pod nadzorom ljekara i u uslovima u kojima je moguć tretman eventualnih alergijskih/pseudoalergijskih reakcija (uključujući i anafilaktičke reakcije opasne po život). Poslije prve injekcije pacijent može sam sebi da daje injekcije, ukoliko je upoznat sa znacima i simptomima reakcije preosjetljivosti, sa posljedicama takve reakcije kao i za potrebom za hitnom medicinskom intervencijom.

Sadržaj 1 bočice (0.25 mg cetrotireliksa) treba davati jednom dnevno u 24 h intervalima, ili ujutru ili uvečer. Poslije prvog davanja lijeka savjetuje se da pacijent bude 30 minuta pod medicinskim nadzorom kako bi bili sigurni da nema alergijskih ili pseudo-alergijskih reakcija na injekciju.

Stariji

Ne postoje značajno opravdanja za primjenu lijeka Cetrotide u gerijatrijskoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje značajno opravdanja za primjenu lijeka Cetrotide kod djece.

Način administracije

Cetrotide je namijenjen za subkutanu primjenu, u donji dio abdominalnog zida.

Reakcija tkiva na mjestu injekcije se može umanjiti rotacijom injekcionog mjesta, odlaganjem davanja injekcije na isto mjesto i usporenim davanjem injekcije radi postizanja progresivne apsorpcije lijeka.

Davanje ujutro: Tretman sa lijekom Cetrotide treba započeti petog ili šestog dana stimulacije jajnika (približno 96 do 120 sati poslije početka stimulacije jajnika) sa urinarnim ili rekombinantnim gonadotropinima i treba da traje tokom cjelokupnog tretmana sa gonadotropinima uključujući i dan indukcije ovulacije. Početak davanja lijeka Cetrotide zavisi od reakcije jajnika, npr. u rastu broja i veličine folikula i/ili koncentracije cirkulišućeg estradiola. Početak davanja lijeka Cetrotide se može odložiti u slučaju odsustva rasta folikula, mada se kliničko iskustvo zasniva na započinjanju primjene lijeka Cetrotide 5. ili 6. dana stimulacije.

Davanje uvečer: Tretman sa lijekom Cetrotide treba započeti petog dana stimulacije jajnika (približno 96 do 108 sati poslije početka stimulacije jajnika) sa urinarnim ili rekombinantnim gonadotropinima i treba da traje tokom cjelokupnog tretmana sa gonadotropinima, do večeri koja prethodi danu indukcije ovulacije. Početak davanja lijeka Cetrotide zavisi od reakcije jajnika, npr. u rastu broja i veličine folikula i/ili koncentracije cirkulišućeg estradiola. Početak davanja lijeka Cetrotide se može odložiti u slučaju odsustva rasta folikula, mada se kliničko iskustvo zasniva na započinjanju primjene lijeka Cetrotide 5. ili 6. dana stimulacije.

Za uputstvo o rekonstrukciji prije upotrebe lijeka vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Cetroreliks se ne bi trebao koristiti kod bilo kojih od sljedećih stanja:

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji strukturni analog gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH), ekstrinzičke peptidne hormone ili na bilo koju pomoćnu supstancu, navedenu u odjeljku 6.1.
- Tokom trudnoće i laktacije.
- Pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega .

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Alergijska stanja

Prijavljeni su slučajevi alergijskih / pseudoalergijskih reakcija, uključujući, za život opasni anafilaktički šok tokom prve doze (vidjeti odjeljak 4.8.).

Posebna pažnja bi trebala da se preduzme kod žena sa znacima i simptomima aktivne alergijske reakcije ili kod žena kod kojih postoje poznata historija o alergijskoj predispoziciji. Liječenje lijekom Cetrotide nije preporučljivo za žene sa teškim alergijskim stanjima.

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS)

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

SOHS treba liječiti simptomatski, tj. odmorom, intravenski davati elektrolite/koloide i primjeniti heparinsku terapiju.

Podržavanje lutealne faze treba biti usaglašeno sa uobičajenom reproduktivnom praksom u medicinskoj ustanovi.

Ponovljena procedura stimulacije jajnika

Do sada nema dovoljno iskustva sa primjenom cetoreliksa u ponovljenim procedurama stimulacije jajnika. Zbog toga lijek cetoreliksa treba koristiti u ponovljenim ciklusima samo nakon pažljive procjene koristi u odnosu na rizik pacijenta.

Kogenitalne anomalije

Prevalenca kogenitalnih anomalija poslije potpomognute oplodnje (ART) sa ili bez GnRH antagonista može biti nešto viša u poređenju sa spontanim začećem mada je nejasno da li je ovo povezano sa faktorima povezanim sa neplodnošću para ili sa ART procedurama.

Ograničeni podaci iz kliničkih follow-up studija kod 316 novorođenčadi čije su majke primale cetoreliks za tretman neplodnosti ukazuju na to da cetoreliks ne povećava rizik od kogenitalnih anomalija kod potomka.

Hepatička oštećenja

Cetoreliks nije bio predmetom studija kod pacijenata sa hepatičkim oštećenjem, te je oprez potreban u takvim slučajevima.

Renalno oštećenje

Cetoreliks nije bio predmetom studija kod pacijenata sa renalnim oštećenjem, te je oprez potreban u takvim slučajevima. Cetoreliks je kontraindiciran kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrega (vidjeti odjeljak 4.3.).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nisu provedene formalne studije lijek-lijek interakcije sa cetoreliksom.

Istraživanja *in vitro* su pokazala da su malo vjerovatne interakcije sa medicinskim proizvodima koji se metabolišu pomoću enzima citohromom P450 ili nekim drugim putem prolaze reakcije glukuronidacije ili konjugacije. Međutim, vjerovatnoća da će se desiti interakcija sa gonadotropinima ili medicinskim proizvodima koji mogu kod osjetljivih osoba indukovati oslobađanje histamina, ne može biti u potpunosti isključena.

4.6. Trudnoća, plodnost i dojenje

Trudnoća i dojenje

Cetrotide nije predviđen za upotrebu tokom trudnoće i laktacije (vidjeti odjeljak 4.3).

Plodnost

Proučavanja na životinjama su ukazala da cetoreliks pokazuje dozno zavisani uticaj na fertilitnost, reproduktivnu sposobnost i trudnoću. Nisu se ispoljili teratogeni efekti kada je lijek davan tokom osjetljive faze gestacije.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lijek Cetrotide nema uticaja ili je njegov uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama zanemariv.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su lokalne reakcije na mjestu davanja injekcija kao što su eritem, otok i svrbež koji su obično prolaznog karaktera i umjerenog intenziteta. U kliničkim ispitivanjima, ove reakcije su primjećene sa učestalošću od 9.4%, nakon ponovljenih injekcija lijekom Cetrotide 0.25 mg.

Blagi do umjereni SOHS (I ili II stepena prema SZO) se može javiti, što je intrizični rizik procedure stimulacije jajnika. Nasuprot tome, ozbiljan SOHS je neuobičajena pojava.

Manje često su prijavljeni slučajevi reakcija preosjetljivosti, uključujući pseudoalergijske/anafilaktoidne reakcije.

Lista neželjenih reakcija

Sljedeće definicije se primenjuju za učestalost neželjenih reakcija:

Veoma često	≥ 1/10
Često	≥ 1/100 do < 1/10
Manje često	≥ 1/1,000 do < 1/100
Rijetko	≥ 1/10,000 do < 1/1,000

Poremećaji	imunološkog	Manje često	Sistemske
------------	-------------	-------------	-----------

sistema		alergijske/pseudoalergijske reakcije uključujući i po život ozbiljne slučajeve anafilaktičke reakcije
Poremećaji nervnog sistema	Manje često	Glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji	Manje često	Mučnina
Poremećaji reproduktivnog sistema i poremećaji na nivou dojke	Često	Blagi do umjereni SOHS (I ili II stepena prema SZO) se može javiti što je intrizični rizik procedure stimulacije jajnika (vidjeti odjeljak 4.4)
	Manje često	Težak oblik SOHS (SZO stepen III)
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije (npr. eritem, otok, svrbež)

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

□ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

□ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Predoziranje kod ljudi može kao rezultat imati produženo djelovanje lijeka ali je malo vjerovatno da bude udruženo sa akutnim toksičnim efektima lijeka.

U proučavanju akutne toksičnosti na pacovima uočeni su nespecifični toksični simptomi poslije intraperitonealne primjene cetoreliksa u dozi koja je 200 puta veća nego farmakološki efektivna doza data subkutano.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa hormoni koji oslobađaju antigonadotropin

ATC kod: H01CC02

Mehanizam djelovanja

Cetoreliks je antagonist oslobađajućeg hormona luteinizirajućeg hormona (LHRH). LHRH se vezuje za membranske receptore pituitarnih ćelija. Cetoreliks konkuriše sa endogenim LHRH za ova receptorska mjesta. Usljed ovakvog mehanizma djelovanja, cetoreliks kontroliše sekreciju gonadotropina (LH i FSH).

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

Klinička efikasnost i sigurnost

Kod žena, cetroreliks odlaže LH talas i posljedičnu ovulaciju. Kod žena podvrgnutih stimulaciji jajnika, trajanje dejstva cetroreliksa je dozno zavisno. Doza od 0.25 mg data subkutanom injekcijom na svakih 24 h održava efekat cetroreliksa.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost cetroreliksa poslije potkožne primjene je oko 85%.

Distribucija

Volumen distribucije (V_d) je $1.1 \text{ L} \times \text{kg}^{-1}$

Eliminacija

Ukupni klirens plazme i renalni klirens iznose $1.2 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ odnosno $0.1 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Krajnje srednje vrijeme poluživota nakon intravenske i potkožne primjene je oko 12 h odnosno 30 h, što ukazuje na efekte procesa apsorpcije na mjestu primjene injekcije.

Linearnost

Potkožna primjena pojedinačne doze (0.25 mg do 3 mg cetroreliksa), kao i dnevno doziranje preko 14 dana pokazuju linearnu kinetiku.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbjednosti, toksičnosti nakon ponovljenog doziranja, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti, nisu pokazali postojanje posebnog rizika za pacijente.

U studijama akutne, subakutne i hronične toksičnosti kod pacova i pasa nije uočena pojava toksičnosti prema nekom organu nakon potkožne primjene cetroreliksa. Nije bilo znakova lokalne iritacije na mjestu primjene lijeka kao ni inkompatibilnosti kod pasa poslije intravenske, intraarterijalne i paravenske injekcije, kada je cetroreliks primjenjivan u dozama znatno višim od onih koje su namjenjene za kliničku primjenu kod ljudi.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Manitol

Rastvarač:
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj medicinski proizvod ne treba koristiti sa drugim medicinskim proizvodima osim onim pomenutim u odjeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica: 2 godine.
Nakon rekonstitucije: upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati ili stavljati u frižider blizu odeljka za zamrzavanje ili uloška za hlađenje. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvoreni lijek može da se čuva u originalnom pakovanju na sobnoj temperaturi (do 30°C) do tri mjeseca.

Prije injekcije, ovaj lijek mora da dostigne sobnu temperaturu. Trebalo bi ga izvaditi iz frižidera približno

30 minuta prije primjene.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Prašak se nalazi u bočicama od stakla tip I sa gumenim čepom.

Dodatno, pakovanje za svaku staklenu bočicu sadrži:

1 napunjeni injekcioni špric od 1 mL (staklo Tip I sa gumenim čepom) sa 1 mL rastvarača za parenteralnu upotrebu, 1 injekciona igla (G 20), 1 hipodermalna injekciona igla (G 27)F

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Lijek mora dostići sobnu temperaturu prije injektiranja. Lijek bi trebalo izvaditi iz frižidera približno 30 minuta prije upotrebe. Cetrotide treba rekonstituisati samo sa datim rastvaračem, koristeći nježne kružne pokrete. Oštre pokrete koji proizvode mehuriće vazduha treba izbjegavati.

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

Sav sadržaj iz bočice treba da bude izvučen, kako bi se osiguralo da pacijent dobije dozu od najmanje 0.23 mg cetrotreliksa Rastvor treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Neupotrebljeni lijek ili otpad treba se uništiti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanje lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
Darmstadt
Njemačka

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
Darmstadt
Njemačka

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
GLOSARIJ CD d.o.o Sarajevo
Rajlovačka 14B
Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATIM DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA
04-07.3-2-6538/20 od 27.08.2021.godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA
12. septembar 2023