

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Репроцетар, 0,25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цетрореликс.

Каждый флакон содержит 0,25 мг цетрореликса (в виде цетрореликса ацетата – 0,26 мг).

Растворитель на 1 флакон: вода для инъекций – 1,0 мл.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Ллиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

Растворитель – бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Восстановленный раствор – бесцветная прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Репроцетар показан к применению у взрослых пациенток для предотвращения преждевременной овуляции при контролируемой стимуляции овуляции для получения яйцеклеток и проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Репроцетар может назначаться только специалистом-гинекологом. Для достижения максимальной эффективности лечения препаратом Репроцетар следует внимательно ознакомиться с данными рекомендациями.

Режим дозирования

Содержимое 1 флакона (0,25 мг цетрореликса) следует вводить один раз в день через каждые 24 ч утром или вечером.

Введение препарата утром: лечение препаратом Репроцетар следует начинать на 5 или 6 день стимуляции яичников (приблизительно через 96–120 ч после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать в течение всего периода стимуляции гонадотропином, включая день введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ).

Введение препарата вечером: лечение препаратом Репроцетар следует начинать на 5 день стимуляции яичников (приблизительно через 96–108 ч после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать в течение всего периода стимуляции гонадотропином, включая вечер, предшествующий дню введения овуляторной дозы ХГ.

Способ применения

Препарат вводится подкожно.

После первой инъекции пациентка 30 минут должна находиться под наблюдением врача, чтобы удостовериться в отсутствии аллергической или псевдоаллергической реакции на введение препарата. Все инструменты и препараты для купирования такой реакции должны быть в наличии.

Инструкцию по самостоятельному введению препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цетрореликса ацетату, любым другим структурным аналогам гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и другим экзогенным пептидным гормонам, маннитулу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период лактации;
- период постменопаузы;
- почечная или печеночная недостаточность средней или тяжелой степени.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Цетрореликс, 0,25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения лучше всего вводить регулярно через каждые 24 ч. При пропуске очередного введения препарата можно сделать инъекцию в любое другое время в течение этих же суток.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата при наличии признаков и симптомов активного аллергического процесса или предрасположенности к аллергии в анамнезе; у женщин с тяжелыми аллергическими состояниями следует избегать применения препарата, в связи с чем, пациентке очень важно проинформировать лечащего врача обо всех имеющихся у нее проявлениях аллергии.

Во время или после проведения стимуляции овуляции может возникнуть синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), в этом случае проводят соответствующую терапию. Возникновение СГЯ расценивается в качестве неотъемлемого риска при процедуре стимуляции овуляции гонадотропинами. Для схем назначения гонадотропинов в

комбинации с антагонистами ГнРГ наблюдалась корреляция с укороченным периодом стимуляции, а также меньшими дозами гонадотропинов и меньшими концентрациями эстрадиола. Эти наблюдения могут свидетельствовать о снижении риска появления СГЯ при применении антагонистов ГнРГ. СГЯ может быстро прогрессировать (от суток до нескольких дней) до тяжелого состояния, поэтому после введения ХГ необходимо проводить наблюдение в течение как минимум двух недель.

Для минимизации риска СГЯ регулярно применяют ультразвуковое исследование и оценку концентрации эстрадиола в плазме крови.

При развитии тяжелой формы СГЯ терапия гонадотропинами, если она еще продолжается, должна быть прекращена. Пациентку следует госпитализировать и назначить специфическую для СГЯ терапию.

Поддержка лютеиновой фазы должна проводиться в соответствии с общепринятой практикой проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

К настоящему времени опыт повторного проведения стимуляции овуляции с использованием цетрореликса ограничен. Поэтому препарат при повторных курсах лечения следует использовать после оценки степени потенциального риска и эффективности лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована малая вероятность лекарственных взаимодействий при одновременном введении цетрореликса с препаратами, метаболизм которых происходит с участием цитохрома Р450, или подвергающихся реакциям глюкуронизации или какой-либо другой конъюгации. Несмотря на то, что отсутствуют подтверждения о взаимодействии с другими широко применяемыми препаратами, в частности, с гонадотропинами и препаратами, потенциально индуцирующими выброс гистамина у пациентов с предрасположенностью к аллергии, нельзя полностью исключить вероятность лекарственного взаимодействия при одновременном их применении с цетрореликсом. Следует сообщить лечащему врачу обо всех лекарственных препаратах, принимавшихся незадолго до начала лечения цетрореликсом или принимаемых в настоящее время.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цетрореликс противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Цетрореликс противопоказан к применению в период кормления грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Цетрореликс не влияет на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто отмечались реакции в месте введения, такие как покраснение, зуд и припухлость, как правило, слабо выраженные и проходящие. В клинических исследованиях данные явления отмечались с частотой 9,4% после многократных инъекций цетрореликса в дозе 0,25 мг.

При процедуре стимуляции овуляции гонадотропинами относительно часто отмечался синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) от слабой до умеренной степени выраженности (I-II степени по классификации ВОЗ). На его появление могут указывать такие симптомы, как ощущение напряжения и боль в животе, тошнота, рвота, диарея, увеличение массы тела, увеличение яичников (см. раздел 4.4). С другой стороны, тяжелый СГЯ (III ст. по классификации ВОЗ) отмечался нечасто (к перечисленным симптомам СГЯ могут добавляться одышка, асцит, гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение электролитного баланса, плевральный выпот, накопление жидкости в перикардиальной полости, олигурия, острый респираторный дистресс-синдром и тромбоэмболические нарушения).

Реакции гиперчувствительности, включая псевдоаллергические/анафилактоидные реакции (схожие по симптомам с аллергическими, но без выработки антител, и, как правило, проявляющиеся в той или иной степени в виде покраснения кожи, чувства жара, крапивницы, головной боли, затруднения дыхания) отмечались нечасто.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены данные обо всех нежелательных реакциях, наблюдавшихся при применении цетрореликса, в соответствии с общепринятой системно-органной классификацией, которые в зависимости от частоты возникновения подразделяются на очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$).

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	системная аллергическая или псевдоаллергическая реакция,

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
		включая жизнеугрожающую анафилаксию.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нечасто	головная боль
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Нечасто	тошнота
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Часто	легкий или умеренный СГЯ (I-II ст. по классификации ВОЗ)
	Нечасто	тяжелый СГЯ (III ст. по классификации ВОЗ)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	реакции в месте введения (покраснение, припухлость, зуд), как правило, преходящие и слабо выраженные

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных 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:

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Передозировка цетрореликсом может привести к увеличению длительности его действия, однако, это не сопровождается эффектами острой токсичности (в случае передозировки никакие специальные меры не требуются).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; антигонадотропин-рилизинг гормоны.

Код АТХ: N01CC02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цетрореликс, являясь аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), связывается с рецепторами мембран клеток гипофиза и конкурентно тормозит связывание эндогенного ГнРГ этими рецепторами. Цетрореликс дозозависимо тормозит секрецию гонадотропинов гипофизом – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В условиях отсутствия предварительной стимуляции начало угнетения секреторной функции гипофиза наступает фактически сразу после введения препарата, продолжительность действия цетрореликса зависит от вводимой дозы. У женщин цетрореликс вызывает задержку подъема уровня ЛГ и, следовательно, овуляции. После однократного введения 3 мг цетрореликса действие препарата продолжается в течение не менее 4 дней (на 4-й день после введения секреторная функция угнетена на 70%). Регулярные введения цетрореликса по 0,25 мг каждые 24 ч поддерживают эффект препарата. Действие цетрореликса полностью обратимо после прекращения лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Быстро всасывается после подкожной инъекции, абсолютная биодоступность составляет около 85%. Объем распределения равен 1,1 л/кг.

Фармакокинетические параметры после однократного подкожного введения 0,25 мг и многократного введения (в течение 14 дней), соответственно: максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме – 4,17–5,92 нг/мл и 5,18–7,96 нг/мл; время достижения $C_{\max}$ ($T_{C_{\max}}$) – 0,5–1,5 ч и 0,5–2 ч; площадь под кривой концентрация-время (AUC) – 23,4–42 нг/ч/мл и 36,7–54,2 нг/ч/мл.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2,4–48,8 ч и 4,1–179,3 ч после однократного и многократного (в течение 14 дней) подкожного введения дозы 0,25 мг, соответственно.

При подкожном введении однократных доз цетрореликса, так же, как и при ежедневном введении в течение 14 дней, фармакокинетика препарата демонстрирует линейную зависимость.

Средний конечный период полувыведения после внутривенного и подкожного введения составляет 12 и 30 ч, соответственно, что свидетельствует об абсорбции в месте введения. Цетрореликс выводится почками. Общий плазменный и почечный клиренс составляют соответственно $1,2 \text{ мл/мин} \times \text{кг}$ и $0,1 \text{ мл/мин} \times \text{кг}$. Конечный период полувыведения после внутривенного и подкожного введения составляет, соответственно, в среднем около 12 и 30 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат

2 года.

Растворитель

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2-8 °C) в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для того, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 0,25 мг цетрореликса во флаконы вместимостью 4 мл из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса I типа, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и обкатанные алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 2 мл растворителя «Вода для инъекций» (производства АО «Фармасинтез») в ампулах полиэтиленовых из полиэтилена низкой плотности или из полиэтилена для инфузионных и инъекционных препаратов. На ампулы наносят маркировку принтером в соответствии с маркировкой первичной упаковки.

По 1 мл растворителя «Вода для инъекций» (производства АО «Фармасинтез») в преднаполненном шприце из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса I типа, оснащенный штоком пластиковым и плунжером резиновым, без иглы, с Luer Lock адаптером и колпачком. На каждый шприц надевают упор для пальцев и наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

1. По 1 или 7 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (если флаконов более одного – в пачку с перегородками) для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.
2. По 1 флакону с препаратом, 1 ампуле с растворителем «Вода для инъекций» вместе с 1 стерильным шприцем (для набора растворителя из ампулы), 2 стерильными иглами и 2 спиртовыми салфетками (или без), помещают в контурную пластиковую подложку с покрывным материалом (или без), на покрывной материал может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. По 1 или 7 контурных пластиковых подложек вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.
3. По 1 флакону с препаратом, 1 преднаполненному шприцу с растворителем «Вода для инъекций» вместе с 2 стерильными иглами и 2 спиртовыми салфетками (или без), помещают в контурную пластиковую подложку с покрывным материалом (или без), на покрывной материал может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. По 1 или 7 контурных пластиковых подложек вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Перед введением препарата необходимо оценить его внешний вид.

Инструкция по самостоятельному введению препарата

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 самостоятельно вводить препарат цетрореликс.

Препарат цетрореликс вводят подкожно в нижнюю часть передней брюшной стенки, желательно в область вокруг пупка. Во избежание появления местного раздражения при повторном введении препарата, место инъекции следует ежедневно менять.

Препарат цетрореликс следует разводить только в воде для инъекций. Во время растворения флакон следует осторожно покачивать. Во избежание образования пузырьков не следует применять энергичное встряхивание для ускорения растворения.

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

Важно! Приобретите 1 стерильный шприц, 1 ампулу с растворителем «Вода для инъекций» 2 стерильные иглы и 2 салфетки, пропитанные спиртом отдельно, если они не входят в комплект

Из флакона следует набирать в шприц все его содержимое. Это позволит ввести дозу цетрореликса не менее 0,23 мг.

Раствор следует вводить сразу после его приготовления.

Пачка может дополнительно комплектоваться шприцем одноразовым инъекционным, двумя иглами медицинскими инъекционными (20G (с желтой маркировкой) и 27G (с серой маркировкой)), ампулой с растворителем «Вода для инъекций» объемом 2 мл, двумя салфетками, пропитанными спиртом.

Игла, находящаяся в комплекте со шприцем, используется для введения растворителя во флакон с препаратом.

Для забора препарата из флакона в шприц и введения препарата в организм используйте отдельно лежащую иглу.

Для разведения препарата цетрореликс, 0,25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения необходимо использовать 1 мл воды для инъекций.

При самостоятельном введении препарата цетрореликс необходимо выполнить следующие действия:

1. Вымойте руки. Очень важно, чтобы руки и все необходимые для инъекции приспособления были чистыми.



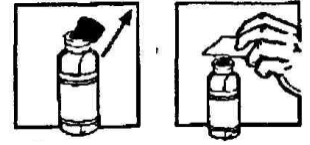
2. Если у Вас в комплекте ампулы с растворителем (объем 2 мл), необходимо набрать в шприц 1 мл растворителя (при этом половина объема растворителя останется в ампуле неиспользованной).

3. На чистой поверхности расположите всё, что Вам необходимо для инъекции (один флакон, один шприц с растворителем, две иглы (например, 20G (с желтой маркировкой) и



27G (с серой маркировкой)) и две салфетки, пропитанных спиртом).

4. Откройте отщёлкивающуюся крышку на флаконе. Протрите одной салфеткой, пропитанную спиртом, алюминиевое кольцо и резиновую пробку.



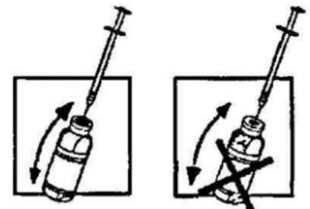
5. Возьмите иглу (20G (с желтой маркировкой)) и удалите с неё обёртку. Достаньте из упаковки шприц с растворителем. Наденьте иглу на шприц с растворителем и снимите с неё защитный колпачок.



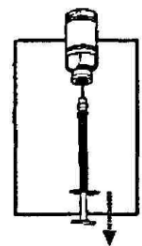
6. Введите иглу в центральную часть резиновой пробки флакона. Введите раствор из шприца во флакон, медленно нажимая на поршень.



7. Не вынимая иглу из флакона, осторожно покачивайте флакон до полного растворения порошка. Избегайте энергичного встряхивания, чтобы во время растворения не образовались пузырьки.



8. Наберите всё содержимое флакона в шприц. Если во флаконе остался раствор, переверните флакон и выдвиньте иглу так, чтобы её 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 всё содержимое флакона.



9. Снимите со шприца иглу и положите шприц. Возьмите вторую иглу (27G (с серой маркировкой)) и удалите с неё обёртку. Наденьте иглу на шприц и снимите с неё защитный колпачок.



10. 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.

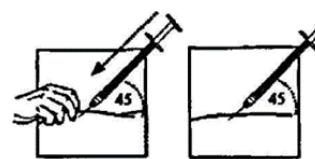


11. Выберите место введения препарата в нижней части передней брюшной стенки, желательно в области вокруг пупка. Возьмите вторую салфетку, пропитанную спиртом, и протрите кожу в месте предполагаемого введения. Держите шприц в одной



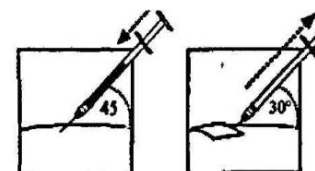
руке. Второй рукой осторожно сожмите кожу, окружающую место введения, и крепко зафиксируйте её между пальцами.

12. Возьмите шприц так, как Вы обычно держите карандаш, и под углом 45 градусов полностью введите иглу в кожу.

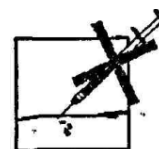


13. После полного введения иглы перестаньте сжимать кожу.

14. Осторожно оттяните поршень шприца назад. Если в шприце появится кровь, поступайте так, как сказано в п. 15. При отсутствии крови медленно введите раствор, нажимая на поршень. После введения всего раствора следует медленно вынуть иглу и осторожно нажать салфеткой, пропитанной спиртом, на кожу в месте введения. Вынимать иглу из кожи следует под тем же углом, под которым она вводилась.



15. Если в шприце появилась кровь, следует вынуть иглу из кожи и слегка прижать её спиртовой салфеткой в месте введения иглы. Для повторной инъекции этот раствор применять нельзя, вылейте содержимое шприца в раковину. Начните всё сначала с п.1.



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



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Репроцетар доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>