



CETROTIDE®
acetato de cetrorrelix

Merck S/A

Pó liofilizado para solução injetável
0,25 mg



Apresentação

Pó liofilizado para solução injetável 0,25 mg.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola, 1 seringa preenchida com 1 ml de diluente, 1 agulha para injeção (calibre 20), 1 agulha hipodérmica para injeção subcutânea (calibre 27) e 2 lenços umedecidos em álcool.

USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO

Composição

Cada frasco-ampola contém:

acetato de cetrorelix 0,26 – 0,27 mg (equivalente a 0,25 mg de cetrorelix base)

Excipiente: manitol.

Diluente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenção de ovulação prematura em pacientes submetidas a uma estimulação ovariana controlada, seguida por coleta do oócito e técnicas de reprodução assistida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No programa de Fase III, a eficácia do Cetrotide[®] foi estabelecida em estudos clínicos adequados e bem controlados utilizando comparadores ativos. Além disso, um estudo clínico não comparativo avaliou o esquema de dosagem múltipla de 0,25 mg de Cetrotide[®]. O tratamento de estímulo ovariano com FSH recombinante ou gonadotrofina menopáusicas humana (hMG) foi iniciado no dia 2 ou 3 de um ciclo menstrual normal. A dose de gonadotrofinas foi administrada de acordo com o diagnóstico e resposta individual de cada paciente

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O cetrorelix é um antagonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH). O LHRH liga-se aos receptores de membrana das células hipofisárias. O cetrorelix atua por competição com o LHRH endógeno para ligação a estes receptores. Devido a este modo de ação, o cetrorelix controla a secreção de gonadotrofinas (LH e FSH). O cetrorelix inibe a secreção de LH e de FSH pela hipófise de uma forma dose-dependente. O início da supressão é virtualmente imediato e é mantido pelo tratamento contínuo, sem um efeito estimulante na fase inicial. Nas mulheres, cetrorelix retarda a elevação do LH e, conseqüentemente, a ovulação. Em mulheres submetidas à estimulação ovariana, a duração da ação de cetrorelix é dose-dependente. Após uma dose única de 3 mg de cetrorelix, foi reportada uma duração da ação de pelo menos 4 dias. No dia 4 a supressão foi de aproximadamente 70%. Com uma dose de 0,25 mg por injeção, injeções repetidas a cada 24 horas irão manter o efeito de cetrorelix. Tanto em animais como no homem, os efeitos antagonistas hormonais de cetrorelix foram totalmente reversíveis com o término do tratamento.

Farmacocinética

A biodisponibilidade absoluta de cetrorelix após administração subcutânea é cerca de 85%. A depuração plasmática total e a depuração renal são $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ e $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ respectivamente. O volume de distribuição (Vd) é $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$. A média das meias-vidas terminais após administração intravenosa e subcutânea é de 12h e 30h, respectivamente, demonstrando o efeito do processo de absorção no local da injeção. A administração subcutânea de doses únicas (0,25 mg a 3 mg de cetrorelix), bem como a posologia diária durante 14 dias, demonstram uma cinética linear.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos análogos estruturais do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), aos hormônios peptídicos extrínsecos ou a qualquer um os excipientes.
- Gravidez e lactação.
- Mulheres na pós-menopausa.
- Pacientes com insuficiência renal e hepática de moderada a grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve ter-se cuidado especial em mulheres com sinais e sintomas de condições alérgicas ativas ou com história conhecida de predisposição alérgica. O tratamento com Cetrotide® não é recomendado em mulheres com condições alérgicas graves. Durante ou após a estimulação ovariana poderá ocorrer uma síndrome de hiperestimulação ovariana. Essa manifestação deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação com gonadotrofinas. A síndrome de hiperestimulação ovariana deve ser tratada sintomaticamente, ex: com repouso, eletrólitos/colóides por via intravenosa e terapêutica com heparina. Deve ser dado suporte à fase lútea de acordo com a prática médica reprodutiva do centro. Até ao momento, existe uma experiência limitada da administração de Cetrotide® durante o procedimento repetido de estimulação ovariana. Portanto, Cetrotide® só deve ser utilizado em ciclos repetidos, após avaliação cuidadosa da relação risco/benefício.

Gravidez e lactação

Cetrotide® não se destina a ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Não foi detectada teratogenicidade em ratos e coelhos; no entanto, foram observadas em animais reabsorções precoces e aumentos dose-relacionados nas perdas de implantação.

Cetrotide® não é indicado durante a lactação. Desconhece-se se o cetrorelix é excretado no leite humano.

Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Os efeitos de Cetrotide® sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são nulos ou insignificantes.

Uso em crianças e idosos

Não há nenhuma indicação relevante para a utilização de Cetrotide® em crianças e idosos. A segurança e a eficácia de Cetrotide® em pacientes idosos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal

A segurança, eficácia e farmacocinética de Cetrotide® em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram estabelecidas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Investigações *in vitro* mostraram que são improváveis interações com medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 ou glucuronizados ou conjugados de outra forma. Contudo, embora não haja qualquer evidência de interações medicamentosas, especialmente com medicamentos de uso corrente, gonadotrofinas ou com produtos que possam induzir a liberação de histamina em indivíduos susceptíveis, não se pode excluir totalmente a possibilidade de uma interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Proteger da luz e umidade.

O frasco-ampola contém pó liofilizado branco. A seringa contém água como diluente. Não utilize Cetrotide® caso o pó branco contido no frasco tenha sua aparência alterada ou se a solução preparada após a adição do diluente não esteja incolor, límpida e sem partículas. A solução deve ser usada imediatamente após a preparação.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cetrotide® somente deve ser prescrito por um especialista com experiência nesta área.

A primeira administração de Cetrotide® deve ser efetuada sob supervisão médica e em um local onde o tratamento de possíveis reações alérgicas/pseudoalérgicas (incluindo de anafilaxia potencialmente fatal) esteja imediatamente disponível. As injeções seguintes podem ser autoadministradas, desde que a paciente tenha sido informada sobre os sinais e sintomas que podem indicar hipersensibilidade, as consequências de tal reação e a necessidade de intervenção médica imediata.

O conteúdo de um frasco-ampola (0,25 mg) deverá ser administrado uma vez ao dia, em intervalos de 24h, de manhã ou à noite. Após a primeira administração, recomenda-se que a paciente permaneça sob supervisão médica durante 30 minutos para assegurar que não há qualquer reação alérgica/pseudoalérgica à injeção.

Cetrotide® deve ser administrado por injeção subcutânea na parede abdominal inferior.

As reações no local da administração podem ser minimizadas alternando-se os locais da injeção, retardando-se a repetição da aplicação em um mesmo local e injetando-se lentamente o medicamento para facilitar a sua absorção progressiva.

Administração pela manhã: O tratamento com Cetrotide® deverá ser iniciado no dia 5 ou 6 da estimulação ovariana (aproximadamente 96 a 120 horas após início da estimulação ovariana) com gonadotrofina, devendo manter-se durante o período de tratamento com gonadotrofinas, incluindo o dia de indução da ovulação.

Administração à noite: O tratamento com Cetrotide® 0,25 mg deverá ser iniciado no dia 5 da estimulação ovariana (aproximadamente 96 a 108 horas após início da estimulação ovariana) com gonadotrofina, devendo manter-se durante o período de tratamento com gonadotrofinas até a noite anterior ao dia da indução da ovulação.

Para aplicar Cetrotide®, siga o “Guia de instruções de uso”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis notificados com mais frequência são reações locais no local da injeção como eritema, edema e prurido que são normalmente transitórios e de intensidade leve. Nos ensaios clínicos, estes efeitos foram observados com uma frequência de 9,4% após injeções múltiplas de Cetrotide® 0,25 mg.

Uma síndrome de hiperestimulação ovariana leve a moderada (Grau I ou II da OMS) foi notificada frequentemente e deve ser considerada como um risco intrínseco do procedimento de estimulação. Ao contrário, a síndrome de hiperestimulação ovariana grave continua a ser pouco frequente.

Foram notificados casos pouco frequentes de reações de hipersensibilidade, incluindo reações pseudo-alérgicas/anafilactoides.

As reações adversas relatadas abaixo são classificadas da seguinte forma, de acordo com a frequência de ocorrência:

Muito comuns: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Comuns: $\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$, $< 10\%$)

Incomuns: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)

Raras: $\geq 1/10.000$, < 1.000 ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$)

Muito raras $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Distúrbios do sistema imune	Incomuns	Reações alérgicas/pseudoalérgicas, incluindo anafilaxia potencialmente fatal
Distúrbios do sistema nervoso	Incomuns	Cefaleia
Distúrbios gastrointestinais	Incomuns	Náusea
Distúrbios da mama e sistema reprodutor	Comuns	Pode ocorrer síndrome de hiperestimulação ovariana leve a moderada (grau I ou II da OMS), a qual é um risco intrínseco do procedimento de estimulação
	Incomuns	Síndrome de hiperestimulação ovariana grave (grau III da OMS)
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Comuns	Foram notificadas reações no local da injeção (ex: eritema, edema e prurido). Geralmente foram transitórias e de intensidade leve. A frequência, tal como notificada nos ensaios clínicos, foi de 9,4% após injeções múltiplas de 0,25 mg de cetrorrelis

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose no ser humano pode resultar num prolongamento da ação, sendo improvável o aparecimento de efeitos tóxicos agudos. Em estudos de toxicidade aguda em roedores, foram observados sintomas tóxicos não específicos após a administração intraperitoneal de doses de cetrorrelis 200 vezes superiores à dose farmacológica eficaz após administração subcutânea.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0369

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ n° 16979

Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH

Halle – Alemanha

ou

Pierre Fabre Medicament Production,

Idron - França.

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A. Montevideu – Uruguai

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/12/2014.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br



CETROTIDE® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/02/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Ampliação prazo de validade e Alteração cuidados de conservação: 14/07/2014 Inclusão fabricante: 20/12/2010	Ampliação prazo de validade 0562350/14-2 Alteração cuidados de conservação: 0562368/14-5 Inclusão fabricante: 944313/10-4	10218-MEDICAMENTO NOVO-Ampliação do prazo de validade 1472-MEDICAMENTO NOVO-Alteração nos cuidados de conservação 10151-MEDICAMENTO NOVO-Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	Ampliação prazo de validade e Alteração cuidados de conservação: Resolução-RE 4.401, de 07/11/2014 (DOU 10/11/2014) Inclusão fabricante: Resolução-RE 4.641, de 28/11/2014 (DOU 01/12/2014) (Ambas retificadas no DOU 02/02/2015)	VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento. VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 0,25mg
04/07/2014	0532113/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0508068/14-1	10210 - MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	Não se aplica	VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento (Prazo de validade)	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 0,25mg
21/06/2014	0490209/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2014	0490209/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 0,25mg
23/12/2013	1074918/13-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2013	0973772/13-3	1488 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de novo acondicionamento	Resolução - RE Nº 4.906, de 20 de dezembro de 2013, publicada no D.O.U de 23/12/2013.	VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 0,25mg

CETROTIDE® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/04/2013	0248118/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2013	0248118/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica. Petição para inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 0,25mg
			31/05/2012	0462636/12-2	10270 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	Conforme permitido pelo §2º do artigo 1º da RDC 60/2012, a petição de alteração foi notificada em 11/01/2013 (expediente 0031203/13-7)	Não se aplica.	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 0,25mg