



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-62125993-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-62125993-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CETROTIDE / CETRORELIX, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE, CETRORELIX (COMO ACETATO) 0,25 mg; aprobado por Certificado N° 48.329.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MERCK S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CETROTIDE / CETRORELIX, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE, CETRORELIX (COMO ACETATO) 0,25 mg;; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-24561204-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-24561304-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.329, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-62125993-APN-DGA#ANMAT

ML

PROYECTO DE PROSPECTO

Cetrotide 0.25 mg
Cetrorelix (como acetato) 0.25 mg
Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

Venta bajo receta
Alemana*

Industria

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene

Cetrorelix (como acetato)	0,25 mg
Manitol	c. s.

Cada jeringa pre-llenada contiene:

Agua para inyectable	1 mL
----------------------	------

Después de la reconstitución con el disolvente proporcionado, cada ml de la solución contiene 0,25 mg de cetrorelix.

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: hormonas liberadoras de antigonadotropina, código ATC: H01CC02

Indicaciones terapéuticas

Prevención de la ovulación prematura en pacientes sometidas a una estimulación ovárica controlada seguida de la extracción de oocitos y técnicas de reproducción asistida.

En los ensayos clínicos Cetrotide se utilizó en combinación con gonadotropina menopáusica humana (HMG), sin embargo, la limitada experiencia con la hormona estimuladora del folículo (FSH) recombinante sugirió una eficacia similar.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Cetrorelix es un antagonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). La LHRH se une a los receptores de membrana de las células de la hipófisis. Cetrorelix compete con la LHRH endógena en la unión a dichos receptores. Por su mecanismo de acción, cetrorelix controla la secreción de gonadotropinas (LH y FSH).

Cetrorelix inhibe de forma dosis-dependiente la secreción de LH y FSH por la hipófisis. El inicio de la inhibición es prácticamente inmediato y se mantiene con un tratamiento continuo sin efecto estimulante inicial.

Cetrorelix retrasa en las mujeres el pico de LH y, por tanto, la ovulación. La duración de la acción de cetrorelix en mujeres sometidas a una estimulación ovárica es dosis-dependiente. Se ha evaluado la duración de la acción de un mínimo de 4 días tras la aplicación de una dosis única de 3 mg de cetrorelix. El día 4 la supresión fue aproximadamente del 70%. Inyecciones repetidas con una dosis de 0,25 mg por inyección cada 24 horas lograrán un efecto constante de cetrorelix.

Tanto en animales como en humanos, los efectos antagonistas hormonales de cetrorelix fueron totalmente reversibles tras finalizar el tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de cetrorelix tras administración subcutánea es de un 85%.

Distribución

El volumen de distribución (V_d) es $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$

Eliminación

Los valores de aclaramiento plasmático total y de aclaramiento renal son $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ y $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$, respectivamente. El volumen de distribución (V_d) es $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$. Las vidas medias terminales del medicamento tras administración intravenosa y subcutánea son aproximadamente de 12 h y 30 h, respectivamente, demostrando el efecto del proceso de absorción en el lugar de inyección.

Linealidad

La administración subcutánea de dosis únicas (de 0,25 mg a 3 mg de cetrorelix), así como la de dosis diarias durante los 14 días de tratamiento muestra una cinética lineal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

No se ha observado evidencia de toxicidad en órganos durante los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica en ratas y perros tras administración subcutánea de cetrorelix. No se registraron signos de irritación local o incompatibilidad asociada con el medicamento tras inyección intravenosa, intraarterial y paravenosa en perros a los que se administró cetrorelix a dosis claramente superiores a las previstas en el uso clínico en humanos.

Cetrorelix no mostró potencial mutagénico o clastogénico alguno en los ensayos de mutación génica y cromosómica.

Posología y forma de administración

Cetrotide sólo debe recetarse por un especialista con experiencia en esta área.

La primera administración de Cetrotide debe realizarse bajo la supervisión de un médico y en condiciones en que se disponga de forma inmediata de tratamiento para posibles reacciones alérgicas/pseudoalérgicas (incluyendo anafilaxis potencialmente mortal). Las siguientes inyecciones pueden autoadministrarse, siempre que la paciente esté bien informada sobre los

signos y síntomas que pueden indicar hipersensibilidad, de las consecuencias de tales reacciones y de la necesidad de intervención médica inmediata.

El contenido de un vial (0,25 mg cetorelix) se debe administrar una vez al día, en intervalos de 24 horas, bien por la mañana o por la noche. Tras la primera administración, se aconseja que la paciente permanezca bajo control médico durante 30 minutos, para asegurarse de que no existe una reacción alérgica /pseudoalérgica a la inyección.

Pacientes de edad avanzada

El uso de Cetrotide en pacientes de edad avanzada no es relevante.

Población pediátrica

El uso de Cetrotide en la población pediátrica no es relevante

Forma de administración

Cetrotide se debe inyectar por vía subcutánea en la región inferior abdominal.

Las reacciones en el lugar de inyección se pueden minimizar rotando los lugares de inyección, retrasando la inyección en el mismo lugar e inyectando lentamente el producto para facilitar su absorción gradual.

Administración por la mañana: El tratamiento con Cetrotide debe iniciarse al quinto o sexto día de la estimulación ovárica (aproximadamente 96 a 120 horas después del inicio de la estimulación ovárica) con gonadotropinas urinarias o recombinantes y deberá continuar durante el período de tratamiento con gonadotropinas incluyendo el día de la inducción de la ovulación.

El inicio del tratamiento con Cetrotide depende de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El inicio del tratamiento con Cetrotide puede retrasarse en ausencia de crecimiento folicular, aunque la experiencia clínica se basa en iniciar el tratamiento con Cetrotide el quinto o el sexto día de la estimulación.

Administración por la noche: El tratamiento con Cetrotide debe iniciarse al quinto día de la estimulación ovárica (aproximadamente 96 a 108 horas después del inicio de la estimulación ovárica) con gonadotropinas urinarias o recombinantes y deberá continuar durante el período de tratamiento con gonadotropinas hasta la noche anterior al día de la inducción de la ovulación.

El inicio del tratamiento con Cetrotide depende de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El inicio del tratamiento con Cetrotide puede retrasarse en ausencia de crecimiento folicular, aunque la experiencia clínica se basa en iniciar el tratamiento con Cetrotide el quinto o el sexto día de la estimulación.

Para instrucciones acerca de la preparación, ver la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier análogo estructural de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), a hormonas peptídicas extrínsecas o a alguno de los excipientes.

- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alergia

Se han notificado casos de reacciones alérgicas/pseudoalérgicas, incluyendo anafilaxis potencialmente mortal con la primera dosis.

Debe tenerse especial precaución en mujeres con signos y síntomas de alergia activa o historia conocida de predisposición alérgica. El tratamiento con Cetrotide no se aconseja en mujeres con problemas alérgicos graves.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Durante o después de una estimulación ovárica puede presentarse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Este suceso debe considerarse como un riesgo intrínseco de la estimulación con gonadotropinas.

Un síndrome de hiperestimulación ovárica deberá tratarse sintomáticamente, ej. con descanso, tratamiento intravenoso con electrolitos/coloides y heparina.

El apoyo a la fase lútea se debe dar de acuerdo con la práctica del centro médico de reproducción.

Procedimiento repetido de estimulación ovárica:

Hasta ahora hay una experiencia limitada con la administración de Cetrotide durante un procedimiento repetido de estimulación ovárica. Por lo tanto, Cetrotide debe utilizarse en ciclos repetidos sólo después de una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo.

Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas tras el uso de tecnologías de reproducción asistida (TRA), con o sin antagonistas de la GnRH, puede ser ligeramente más alta que tras las concepciones espontáneas, aunque no está claro si esto guarda relación con factores inherentes a la infertilidad de la pareja o con los procedimientos de TRA. Los escasos datos procedentes de estudios de seguimiento clínico de 316 recién nacidos de mujeres a las que se había administrado cetrotide para el tratamiento de la infertilidad sugieren que cetrotide no aumenta el riesgo de anomalías congénitas en la descendencia.

Insuficiencia hepática

Cetrotide no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se debe tener precaución.

Insuficiencia renal

Cetrotide no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debe tener precaución.

Cetrotide está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con cetrotide. Investigaciones *in vitro* han mostrado que las interacciones con medicamentos que son

metabolizados mediante el citocromo P450, glucuronizados o conjugados de alguna otra forma, son improbables. Sin embargo, la posibilidad de interacciones con gonadotropinas o medicamentos que pueden provocar una liberación de histamina en individuos susceptibles no puede excluirse totalmente.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Embarazo y lactancia

No debe utilizarse Cetrotide durante el embarazo y la lactancia (ver la sección "Contraindicaciones").

Fertilidad

Estudios en animales han indicado que cetrorelix presenta una influencia dosis-dependiente sobre la fertilidad, la capacidad reproductora y el embarazo. No se presentan efectos teratogénicos si se administra el medicamento durante la fase sensible de la gestación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cetrotide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas

Los efectos adversos notificados más frecuentemente son reacciones locales en el lugar de inyección tales como eritema, hinchazón y prurito que son normalmente de naturaleza pasajera y de intensidad leve. En ensayos clínicos, estos efectos fueron observados con una frecuencia del 9,4% después de varias inyecciones de Cetrotide 0,25 mg.

Se ha notificado frecuentemente síndrome de hiperestimulación ovárica de leve a moderado (SHO) (grado I o II de la OMS) y se debe considerar como un riesgo intrínseco del procedimiento de estimulación. A la inversa, el SHO grave sigue siendo poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones pseudoalérgicas/anafilácticas.

Las reacciones adversas notificadas más abajo se clasifican de acuerdo con la siguiente frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones sistémicas alérgicas/pseudoalérgicas incluyendo anafilaxis potencialmente mortal.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Puede producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado (grado I ó II de la OMS), que constituye un riesgo intrínseco del proceso de estimulación (
	Poco frecuentes	Síndrome de hiperestimulación ovárica grave (grado III de la OMS).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones locales en la zona de inyección (ej. eritema, hinchazón y prurito).

Sobredosis

Una sobredosis en humanos puede provocar una duración prolongada de la acción, pero es improbable que se asocie con efectos tóxicos agudos.

En estudios de toxicidad aguda en roedores se observaron síntomas tóxicos inespecíficos tras la administración intraperitoneal de cetrorelix a dosis 200 veces superiores a la dosis farmacológica eficaz en administración por vía subcutánea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera entre 2°C – 8°C. El producto sin abrir puede conservarse en el embalaje original a temperatura ambiente no superior a 30°C, durante un máximo de 3 meses. No congelar ni colocar cerca del compartimiento congelador de la heladera. Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz. La solución debe administrarse inmediatamente tras su preparación.

Presentaciones

Caja conteniendo:

- 1 ó 7 viales de vidrio Tipo I sellados con tapón de caucho conteniendo 55,7 mg de polvo
- 1 ó 7 jeringas precargadas con 1 ml de disolvente para uso parenteral
- 1 ó 7 aguja para inyección
- 1 ó 7 aguja para inyección hipodérmica
- 2 ó 14 torundas empapadas en alcohol.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de la inyección. Se debe retirar de la heladera aproximadamente 30 minutos antes de su utilización. Cetrotide se debe reconstituir solamente con el disolvente que se suministra para tal fin, realizando rotaciones suaves. No agitar fuertemente para evitar la formación de burbujas. La solución reconstituida está libre de partículas y es límpida. No usar si la solución contiene partículas o si no está límpida. Utilice todo el contenido del vial. Dicho contenido garantiza a la paciente una dosis mínima de 0,23 mg de cetrotrelis. Usar la solución inmediatamente después de su reconstitución.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No: 48.329

Elaborado en: Baxter Oncology GmbH, Frankfurt, Alemania *

Acondicionado en: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo, Uruguay.*

Importado y distribuido por: Merck S.A.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

*** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

Fuente: EU SmPC Ago 2019 CCDS 4.0 Última revisión: Sep 2020



BUTTI María Eugenia
CUIL 27217104454

Sep 2020

7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-62125993- MERCK - Prospectos - Certificado N48.329

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.19 15:40:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.19 15:40:14 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Informe firma conjunta

Número:

Referencia: EX-2020-62125993- MERCK - Prospectos, inf. pacientes - Certificado N°48.329

Se remiten los presentes actuados con el proyecto de disposición embebido con sus respectivos proyectos de prospectos e inf. pacientes.-

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.19 16:24:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.20 16:43:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.22 20:58:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.22 20:58:18 -03:00