



Pasos para la autoinyección de Cetrotide®



La tranquilidad importa

Durante casi 20 años, Cetrotide® se ha utilizado en tratamientos de fertilidad.

INDICACIONES

¿Cuáles son los usos de Cetrotide®?

Cetrotide® bloquea los efectos de una hormona natural, llamada hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La GnRH controla la secreción de otra hormona, llamada hormona luteinizante (HL), que induce la ovulación durante el ciclo menstrual.

Cetrotide® bloquea la ovulación prematura no deseada. La ovulación prematura puede generar óvulos que no están disponibles para su extracción.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS

¿Quiénes no deben usar Cetrotide®?

- Las pacientes alérgicas al acetato de cetrotrelix, al manitol o a las hormonas peptídicas extrínsecas (medicamentos similares a Cetrotide®) no deben usar Cetrotide®.
- Si ha tenido reacciones alérgicas graves a algún medicamento en un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV) anterior, informe a su médico.
- Cetrotide® no debe usarse en pacientes que están embarazadas, piensan que podrían estarlo o están amamantando.
- Cetrotide® no debe usarse en pacientes con enfermedad renal.

Cómo usar Cetrotide®

No se inyecte Cetrotide® en casa hasta que su proveedor de atención médica le haya indicado cuál es la forma correcta de hacerlo.

Cetrotide® se inyecta debajo de la piel de la zona inferior del abdomen, al menos a una pulgada del ombligo. Elija un lugar de inyección diferente cada día para minimizar la irritación.

Lea con atención las siguientes instrucciones.

PREPARACIÓN: Antes de comenzar



Cetrotide® debe almacenarse en el refrigerador a entre 36 °F y 46 °F. No lo congele. Mantenga la bandeja empaquetada en la caja para protegerla de la luz.



Lávese las manos con agua y jabón para mantener las cosas que usa lo más limpias que sea posible.



Reúna todo lo que necesita sobre una superficie limpia y plana:

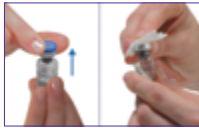
- un vial de polvo
- una jeringa precargada con agua esterilizada (diluyente)
- una aguja con una marca **amarilla** para inyectar el agua esterilizada en el vial y extraer el medicamento mezclado del vial
- una aguja con una marca **gris** para inyectar el medicamento en el abdomen
- dos hisopos con alcohol

Antes de comenzar con Cetrotide®, informe a su profesional de la salud sobre todas sus afecciones médicas. Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

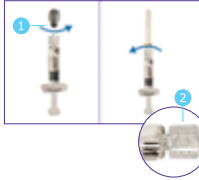
Se recomienda que informe a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) los efectos secundarios negativos de los medicamentos recetados. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088. O comuníquese con EMD Serono al 1-800-283-8088.

Consulte la Información importante sobre los riesgos que continúa en la página 2 y la Información de prescripción completa adjunta.

Mezcle el polvo y el agua para preparar el medicamento



Retire la tapa de plástico del vial. Limpie el anillo de aluminio y el tapón de goma con un hisopo con alcohol.



Tome la aguja de inyección con la marca **amarilla** y retire el envoltorio. Tome la jeringa precargada y retire la tapa. Gire la parte superior de la aguja que tiene la marca **amarilla** para quitarla. Gire con suavidad la tapa de la jeringa precargada para retirarla y luego enrosque la aguja amarilla en ella. Retire la cubierta amarilla de la aguja. Es importante que gire **suavemente** la **1 cubierta de plástico extraíble** de la jeringa para poder conectar Y desconectar la(s) aguja(s). Jalar o girar con demasiada fuerza podría desconectar la **2 punta de conexión acrílica fijada** y poner en riesgo el contenido de la jeringa.



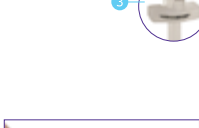
Empuje la aguja hacia abajo a través del centro del tapón de goma del vial. Inyecte el agua en el vial presionando lentamente hacia abajo el émbolo de la jeringa.



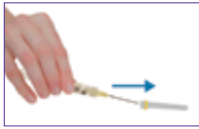
Deje la jeringa en el vial. Mientras sostiene con cuidado la jeringa y el vial, muévalos suavemente haciendo espirales para mezclar el polvo y el agua. Cuando el contenido esté mezclado, se verá claro y sin partículas. **No lo agite**, ya que producirá burbujas en el medicamento.



Llene la jeringa con todo el contenido del vial. Si queda líquido en el vial, dé vuelta el vial y tire de la aguja hacia atrás hasta que la abertura de la aguja se encuentre justo dentro del tapón. Si mira de lado a través del espacio en el tapón, podrá controlar el movimiento de la aguja y el líquido.



Es importante que retire todo el contenido del vial. NO se debe quitar el 3 tope, que está en su lugar para garantizar que el émbolo de la jeringa no se pueda retirar por completo y que la esterilidad del medicamento no se vea comprometida.



Vuelva a poner la tapa en la aguja amarilla. Desenrosque suavemente la aguja amarilla de la jeringa y deje la jeringa.

Consulte las preguntas frecuentes para la eliminación segura de agujas, vial y jeringa usados.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS (continuación)

¿Cuál es la información más importante que debo conocer antes de comenzar con Cetrotide®?

- Su médico confirmará que no está embarazada.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Cetrotide®?

Cetrotide® puede causar efectos secundarios graves que incluyen:

- Reacciones alérgicas, incluso una reacción anafiláctica con la primera dosis. No se recomienda el tratamiento con Cetrotide® en mujeres con afecciones alérgicas graves.
- Su médico debe revisar con usted los riesgos y los beneficios de usar Cetrotide®.
- No se sabe si Cetrotide® se excreta en la leche materna. Debido a que se desconocen los efectos de Cetrotide® en las madres lactantes o en el lactante, no use Cetrotide® si está amamantando.

Prepare el lugar de la inyección y la jeringa



Tome la aguja de inyección con la marca **gris** y retire el envoltorio. Gire la aguja de la jeringa y retire la tapa de la aguja.



Invierta la jeringa y empuje el émbolo hasta que todas las burbujas de aire hayan salido.

No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie.



Elija un lugar de inyección en el área abdominal inferior, preferiblemente cerca del ombligo, pero al menos a una pulgada de distancia de este. Elija un lugar de inyección diferente cada día para minimizar la irritación local. Tome un segundo hisopo con alcohol y limpie la piel en el lugar de la inyección. Deje que el alcohol se seque. Inyecte la dosis prescrita de acuerdo con las indicaciones de su médico, enfermero o farmacéutico.

Injecte el medicamento



Con una mano, pellizque suavemente la piel, que ha sido limpiada previamente alrededor del lugar de inyección elegido. Con la otra, sostenga la jeringa como si fuera un lápiz.



Presione lentamente hacia abajo el émbolo hasta haber inyectado todo el medicamento.



Retire la aguja de la piel en el mismo ángulo y vuelva a poner el capuchón en la aguja gris para que sea seguro tirarla. Use la jeringa y las agujas solo una vez. Deseche correctamente la jeringa y las agujas inmediatamente después de su uso (coloque las cubiertas sobre las agujas para evitar lesiones). Se debe utilizar un contenedor de desechos médicos para desecharlas.

Consulte las preguntas frecuentes para la eliminación segura de agujas, vial y jeringa usados.

No reutilice ni comparta jeringas o agujas.

Los efectos secundarios comunes del uso de Cetrotide® incluyen:

- Pueden producirse reacciones leves y de corta duración en el lugar de la inyección, como enrojecimiento, picazón e hinchazón. También se han reportado náuseas y dolor de cabeza.

Llame a su médico si percibe algún otro efecto secundario o si no está segura del efecto de este medicamento.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Cetrotide®.

Para obtener más información, lea la etiqueta del producto y consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su proveedor de atención médica para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Consulte la Información de prescripción completa y el Folleto para el paciente de Cetrotide®. Estos se proporcionan con estas notas y en la caja del producto. También puede consultar en línea.

Preguntas frecuentes

¿Cómo desecho correctamente los elementos utilizados para administrar el medicamento?

Las agujas, el vial y la jeringa utilizados deben desecharse en un recipiente para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso.

Si no tiene un recipiente para objetos punzantes, no tire agujas ni viales sueltos en el basurero de su casa. En su lugar, use un contenedor que:

- esté hecho de plástico resistente;
- se pueda cerrar con una tapa hermética y sea resistente a los pinchazos;
- esté vertical y estable durante el uso;
- sea resistente a las filtraciones;
- esté debidamente etiquetado para advertir que hay residuos peligrosos dentro del contenedor.

Para obtener más información, visite www.fda.gov/safesharpsdisposal.

¿Qué hago si he usado demasiado Cetrotide®?

En caso de sobredosis, póngase en contacto con su médico de inmediato para comprobar si se requiere un ajuste del procedimiento de estimulación ovárica adicional.

¿Puedo usar el medicamento si lo dejé afuera, en un automóvil, mientras hacía un clima cálido o frío?

Cetrotide® debe almacenarse lejos de la luz y en el refrigerador a entre 36 °F y 46 °F.

Para obtener más información sobre cómo almacenar el medicamento, llame al soporte de Fertility LifeLines™ al 1-866-538-7879 o comuníquese con su proveedor de atención médica.



MÁS APOYO

Para obtener más materiales de apoyo, visite EMDSeronoFertility.com.

Cetrotide® 0.25 mg

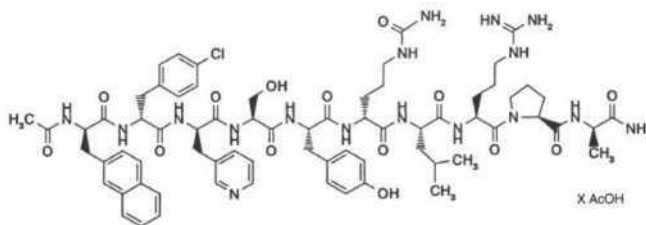
(acetato de cetrotirelix para inyección)

EXCLUSIVO PARA USO SUBCUTÁNEO

DESCRIPCIÓN

Cetrotide® (acetato de cetrotirelix para inyección) es un decapeptido sintético con actividad antagonista a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El acetato de cetrotirelix es un análogo de la GnRH nativa con reemplazo de aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6 y 10. La fórmula molecular es acetil-D-3-(2-naftil)-alanina-D-4-clorofenilalanina-D-3-(3-piridil)-alanina-L-serina-L-tirosina-D-citulina-L-leucina-L-arginina-L-prolina-D-alaninaamida, y el peso molecular es de 1431.06 (calculado como base anhidra libre). La fórmula estructural es la siguiente:

Acetato de cetrotirelix



(Ac-D-Nal₁-D-Cpa₂-D-Pal₃-Ser₄-Tyr₅-D-Cit₆-Leu₇-Arg₈-Pro₉-D-Ala₁₀-NH₂)

Cetrotide® (acetato de cetrotirelix para inyección) 0.25 mg es un polvo liofilizado estéril para inyección subcutánea después de su reconstitución con agua estéril para inyección, USP (pH de 5 a 8), suministrado en una jeringa precargada de 1.0 mL. Cada vial de Cetrotide® 0.25 mg contiene entre 0.26 mg y 0.27 mg de acetato de cetrotirelix, lo que equivale a 0.25 mg de cetrotirelix y 54.80 mg de manitol.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La GnRH induce la producción y la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículoestimulante (FSH) de las células gonadotrópicas de la adenohipófisis. Debido a una retroalimentación positiva de estradiol (E2) a mitad del ciclo, la liberación de la GnRH aumenta, lo cual provoca el aumento de la LH. Este aumento en la LH induce la ovulación del folículo

dominante, la reanudación de la meiosis del ovocito y la posterior luteinización, tal como indica el aumento en la concentración de progesterona.

Cetrotide® compete con la GnRH natural para unirse a los receptores de membrana de las células hipofisarias y, así, controla la liberación de la LH y la FSH en forma dependiente de la dosis. El inicio de la supresión de la LH se produce después de aproximadamente una hora con la dosis de 3 mg, y de dos horas con la dosis de 0.25 mg. Esta supresión se mantiene por el tratamiento continuo, y hay un efecto más notable sobre la LH que sobre la FSH. No se ha detectado una liberación inicial de gonadotropinas endógenas con el uso de Cetrotide®, lo cual coincide con su efecto como antagonista.

Los efectos de Cetrotide® sobre la LH y la FSH son reversibles tras la suspensión del tratamiento. En las mujeres, Cetrotide® demora el aumento de la LH y, por lo tanto, la ovulación, de forma dependiente de la dosis. Las concentraciones de FSH no se ven afectadas por las dosis empleadas durante la estimulación ovárica controlada. Después de una dosis única de 3 mg de Cetrotide®, se ha determinado una duración de la acción de al menos 4 días. Se ha demostrado que el efecto se mantiene con una dosis de Cetrotide® 0.25 mg cada 24 horas.

Farmacocinética

En la Tabla 1 se resumen los parámetros farmacocinéticos de dosis únicas y múltiples de Cetrotide® (acetato de cetorelix para inyección) en pacientes adultas sanas.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de Cetrotide® tras la administración subcutánea (SC) de dosis únicas de 3 mg o de dosis múltiples de 0,25 mg (a diario durante 14 días).

	Dosis única 3 mg	Dosis única 0.25 mg	Dosis múltiple 0.25 mg
Cant. de sujetos	12	12	12
t _{máx.} † [h]	1.5 (0.5-2)	1.0 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-2)
t _{1/2} † [h]	62.8 (38.2-108)	5.0 (2.4-48.8)	20.6 (4.1-179.3)
C _{máx.} [ng/mL]	28.5 (22.5-36.2)	4.97 (4.17-5.92)	6.42 (5.18-7.96)
ABC [ng h/mL]	536 (451-636)	31.4 (23.4-42.0)	44.5 (36.7-54.2)
Dep.* [mL/mín. kg]	1.28 [‡]		
Vz* [L/kg]	1.16 [‡]		

$t_{\text{máx.}}$ Tiempo requerido para alcanzar la concentración plasmática máxima
 $t_{1/2}$ Semivida de eliminación
 $C_{\text{máx.}}$ Concentración plasmática máxima; dosis múltiples $C_{\text{ss, máx.}}$
ABC Área bajo la curva; dosis única ABC $ABC_{0\text{-inf}}$, dosis múltiple ABCt
Dep. Depuración total en plasma
Vz Volumen de distribución
Media geométrica (IC_{in} de 95 %),
* media aritmética,
† mediana (mín.-máx.)
‡ En función de la administración i.v. (n=6, estudio independiente 0013)

Absorción

Cetrotide® se absorbe rápidamente tras la inyección subcutánea. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente una a dos horas después de la administración. La biodisponibilidad media absoluta de Cetrotide® tras la administración subcutánea en pacientes sanas es del 85 %.

Distribución

El volumen de distribución de Cetrotide® tras una única dosis intravenosa de 3 mg es de aproximadamente 1 l/kg. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas es del 86 %.

Las concentraciones de Cetrotide® en el líquido folicular y en plasma fueron similares el día de la extracción de ovocitos en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada. Tras la administración subcutánea de Cetrotide® 0.25 mg y 3 mg, las concentraciones plasmáticas de cetrotide fueron inferiores o dentro del rango del límite inferior de cuantificación el día de la extracción de ovocitos y de la transferencia embrionaria.

Metabolismo

Después de la administración subcutánea de 10 mg de Cetrotide® en mujeres y hombres, se detectó la presencia de Cetrotide® y de pequeñas cantidades de los péptidos (1-9), (1-7), (1-6) y (1-4) en muestras biliares durante 24 horas.

En estudios *in vitro*, Cetrotide® se mantuvo estable frente al metabolismo de fase I y II. Cetrotide® fue transformado por las peptidasas, y el péptido (1-4) fue el metabolito predominante.

Excreción

Después de la administración subcutánea de 10 mg de cetorelix en hombres y mujeres, solo se detectó cetorelix inalterado en la orina. Después de 24 horas, se detectó la presencia de cetorelix y de pequeñas cantidades de los péptidos (1-9), (1-7), (1-6) y (1-4) en muestras biliares. Entre el 2 % y el 4 % de la dosis se eliminó en la orina como cetorelix inalterado, mientras que entre el 5 % y el 10 % se eliminó en la bilis como cetorelix y los cuatro metabolitos. Por lo tanto, solo entre el 7 % y el 14 % de la dosis total fue recuperada como cetorelix inalterado y como metabolitos en la orina y en la bilis durante un período máximo de 24 horas. El resto de la dosis puede no haberse recuperado, ya que no se recolectó bilis y orina durante un período más prolongado.

Poblaciones especiales

No se han realizado investigaciones farmacocinéticas en sujetos con disfunción renal o hepática, ni tampoco en pacientes ancianos o en niños (consulte el apartado PRECAUCIONES).

No se han determinado las diferencias farmacocinéticas en distintas razas.

No hay evidencia de diferencias en los parámetros farmacocinéticos de Cetrotide® entre sujetos sanos y pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada.

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios formales sobre la interacción farmacológica con Cetrotide® (consulte el apartado PRECAUCIONES).

Estudios clínicos

Setecientos treinta y dos (732) pacientes recibieron tratamiento con Cetrotide® (acetato de cetorelix para inyección) en cinco ensayos clínicos (dos estudios en fase 2 para determinación de la dosis y tres estudios en fase 3). La población de los ensayos clínicos estaba compuesta por mujeres blancas (95.5 %) y negras, asiáticas, árabes y de otras ascendencias (4.5 %). Las mujeres tenían entre 19 y 40 años de edad (media: 32). Los estudios excluyeron a sujetos con síndrome de ovario poliquístico (SOP), sujetos con reserva ovárica baja o nula y sujetos con endometriosis en estadio III-IV.

En estos ensayos clínicos se investigaron dos pautas posológicas: dosis única por ciclo de tratamiento o dosis múltiples. En los estudios en fase 2, se estableció una dosis única de 3 mg como la dosis mínima eficaz para inhibir los aumentos prematuros de la LH, con un período de protección de al menos 4 días. Cuando se administró Cetrotide® con una pauta posológica de dosis múltiples, se estableció la dosis de 0.25 mg como la dosis mínima eficaz. El grado de supresión de la LH y su duración dependen de la dosis.

En el programa en fase 3, se estableció la eficacia de pauta posológica de dosis única de 3 mg de Cetrotide® y de dosis múltiple de 0.25 mg de Cetrotide® en forma separada, en dos estudios clínicos adecuados y bien controlados con comparadores activos. Un tercer estudio clínico no comparativo evaluó solamente la pauta posológica de dosis múltiple de 0.25 mg de Cetrotide®. El tratamiento de estimulación ovárica con FSH recombinante o con gonadotropina menopáusica humana (hMG) comenzó el día 2 o 3 de un ciclo menstrual normal. La dosis de gonadotropinas se administró de acuerdo con la disposición y la respuesta individual del paciente.

En el estudio con la pauta posológica de dosis única, se administró Cetrotide® 3 mg el día de la estimulación ovárica controlada en el que se alcanzaron concentraciones de estradiol adecuadas (400 pg/mL), generalmente el día 7 (intervalo: días 5 a 12). Si no se administró hCG dentro de los 4 días posteriores a la administración de la dosis de 3 mg de Cetrotide®, se administraron 0.25 mg de Cetrotide® a diario a partir de las 96 horas posteriores a la inyección de 3 mg hasta el día de administración de la hCG inclusive.

En los dos estudios con la pauta posológica de dosis múltiples, se inició el tratamiento con Cetrotide® 0.25 mg el día 5 o 6 de la estimulación ovárica controlada (EOC). Tanto las gonadotropinas como Cetrotide® se continuaron administrando a diario (pauta posológica de dosis múltiple) hasta la inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG).

La extracción de ovocitos (EO) seguida por la fertilización *in vitro* (FIV) o por la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE), así como también la transferencia embrionaria (TE), se realizaron posteriormente. A continuación, se resumen los resultados obtenidos con Cetrotide® en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de estudios clínicos en fase 3 con Cetrotide® (acetato de cetrorelix para inyección) 3 mg en una pauta posológica de dosis única (DU) y 0,25 mg en una pauta posológica de dosis múltiple (DM)

Parámetro	Cetrotide® 3 mg (estudio de DU con comparador activo)	Cetrotide® 0.25 mg (estudio de DM con comparador activo)	Cetrotide® 0.25 mg (estudio no comparativo de DM)
Cant. de sujetos	115	159	303
hCG administrada [%]	98.3	96.2	96.0
Extracción de ovocitos [%]	98.3	94.3	93.1
Aumento de la LH [%] (LH ≥ 10 U/L y P* ≥ 1 ng/mL) †	0.0	1.9	1.0
E ₂ sérico [pg/mL] el día de la administración de la hCG‡ §	1125 (470-2952)	1064 (341-2531)	1185 (311-3676)
LH sérica [U/L] el día de la administración de la hCG‡ §	1.0 (0.5-2.5)	1.5 (0.5-7.6)	1.1 (0.5-3.5)
Cant. de folículos ≥ 11 mm el día de la administración de la hCG [¶]	11.2±5.5	10.8±5.2	10.4±4.5
Cant. de ovocitos: FIV [¶]	9.2±5.2	7.6±4.3	8.5±5.1
IICE [¶]	10.0±4.2	10.1±5.6	9.3±5.9
Taza de fertilización: FIV [¶]	0.48±0.33	0.62±0.26	0.60±0.26
IICE [¶]	0.66±0.29	0.63±0.29	0.61±0.25
Cant. de embriones transferidos [¶]	2.6±0.9	2.1±0.6	2.7±1.0
Tasa de embarazos clínicos [%] por intento	22.6	20.8	19.8
por sujeto con TE	26.3	24.1	23.3

* Progesterona

† Después de iniciar el tratamiento con Cetrotide®

‡ Valores matutinos

§ Mediana con percentiles 5 a 95

¶ Media ± desviación estándar

Además de la FIV y la IICE, se logró un embarazo con inseminación intrauterina. En los cinco ensayos clínicos en fase 2 y 3, se informaron 184 embarazos de un total de 732 pacientes (incluidos 21 embarazos después de la transferencia de embriones descongelados).

Con la pauta posológica de 3 mg, 9 pacientes recibieron una dosis adicional de 0,25 mg de Cetrotide® y dos pacientes recibieron dos dosis adicionales de 0,25 mg de Cetrotide®. La cantidad media de días de tratamiento con dosis múltiple de Cetrotide® fue de 5 (intervalo: 1 a 15) en ambos estudios.

No se informaron reacciones alérgicas relacionadas con el fármaco a partir de estos estudios clínicos.

INDICACIONES Y USO

Cetrotide® (acetato de cetorelix para inyección) está indicado para la inhibición de aumentos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres que se someten a estimulación ovárica controlada.

CONTRAINDICACIONES

Cetrotide® (acetato de cetorelix para inyección) está contraindicado en los siguientes casos:

1. hipersensibilidad al acetato de cetorelix, a las hormonas peptídicas extrínsecas o al manitol;
2. antecedentes conocidos de hipersensibilidad a la GnRH o a algún otro análogo de la GnRH;
3. embarazo confirmado o sospechado, y lactancia (consulte el apartado PRECAUCIONES);
4. disfunción renal grave.

ADVERTENCIAS

Cetrotide® (acetato de cetorelix para inyección) debe ser recetado por médicos con experiencia en tratamientos de fertilidad. Antes de comenzar el tratamiento con Cetrotide®, debe descartarse el embarazo (consulte los apartados CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

PRECAUCIONES

Generales

Se han informado casos de reacciones alérgicas, incluidas reacciones pseudoanafilácticas con la primera dosis, durante la vigilancia posterior a la comercialización (consulte el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se observó una reacción anafiláctica grave que cursó con tos, erupción cutánea e hipotensión en una paciente después de siete meses de tratamiento con Cetrotide® (10 mg/día) en un estudio para una indicación no relacionada con la infertilidad.

Deben tomarse recaudos en el caso de mujeres con signos y síntomas de alergias activas o antecedentes conocidos de predisposición alérgica. No se recomienda el tratamiento con Cetrotide® en mujeres con alergias graves.

Información para las pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Cetrotide® (acetato de cetorelix para inyección), debe informarse a las pacientes respecto de la duración del tratamiento y de los procedimientos de control que deberán llevarse a cabo. Debe informarse el riesgo de posibles reacciones adversas (consulte el apartado REACCIONES ADVERSAS). Cetrotide® no debe recetarse si la paciente está embarazada.

Si se receta Cetrotide® a los pacientes para autoadministración, el Folleto para pacientes (ver más abajo) incluye información sobre el uso adecuado.

Análisis de laboratorio

Después de descartar afecciones preexistentes, se detectaron elevaciones enzimáticas (ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina) en un 1 % a 2 % de las pacientes tratadas con Cetrotide® durante la estimulación ovárica controlada. Las elevaciones alcanzaron hasta tres veces el límite superior a lo normal. No se ha determinado la relevancia clínica de estos hallazgos.

Durante la estimulación con gonadotropina menopáusica humana, Cetrotide® no tuvo ningún efecto significativo sobre las concentraciones hormonales, excepto la inhibición de los aumentos de la LH.

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios formales sobre la interacción farmacológica con Cetrotide®.

Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo del efecto cancerígeno del acetato de cetorelix en animales. El acetato de cetorelix no demostró genotoxicidad *in vitro* (prueba de Ames, prueba de HPRT, prueba de aberración cromosómica) ni *in vivo* (prueba de aberraciones

cromosómicas, prueba de micronúcleos de ratón). El acetato de cetorelix indujo poliploidía en fibroblastos pulmonares CHL de hámster chino, pero no en fibroblastos pulmonares V79 de hámster chino, linfocitos humanos periféricos cultivados ni en una prueba de micronúcleos *in vitro* en la línea celular CHL. El tratamiento con 0.46 mg/kg de acetato de cetorelix durante 4 semanas produjo infertilidad total en hembras de rata, la cual se revirtió 8 semanas después de suspender el tratamiento.

Embarazo (consulte CONTRAINDICACIONES)

Cetrotide® está contraindicado en embarazadas.

Al administrarlo en ratas durante los primeros siete días de preñez, el acetato de cetorelix no influyó sobre el desarrollo del preembrión implantado en dosis máximas de 38 µg/kg (aproximadamente 1 vez la dosis terapéutica recomendada en seres humanos en función del área de superficie corporal). Sin embargo, una dosis de 139 µg/kg (aproximadamente 4 veces la dosis para seres humanos) produjo una tasa de reabsorción y una pérdida posimplantatoria del 100 %. Al administrarlo a partir del día 6 hasta un poco antes del término en ratas y conejas preñadas, se observaron reabsorciones muy precoces y pérdidas totales de la implantación en las ratas con dosis de 4.6 µg/kg (0.2 veces la dosis para seres humanos) y en las conejas con dosis de 6.8 µg/kg (0.4 veces la dosis para seres humanos). En los animales que mantuvieron la preñez, no hubo aumento en la incidencia de anomalías fetales.

La reabsorción fetal observada en animales es una consecuencia lógica de la alteración de las concentraciones hormonales mediadas por las propiedades antigonadotrópicas de Cetrotide®, lo cual puede provocar la pérdida fetal también en seres humanos. Por lo tanto, este fármaco no debe emplearse en embarazadas.

Madres lactantes

Se desconoce si Cetrotide® se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, y debido a que no se han determinado los efectos de Cetrotide® sobre la lactancia o sobre el lactante, las madres lactantes no deben recibir Cetrotide®.

Uso geriátrico

Cetrotide® no está destinado para uso en pacientes mayores de 65 años.

REACCIONES ADVERSAS

Se evaluó la seguridad de Cetrotide® (acetato de cetrotrelax para inyección) en 949 pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada en estudios clínicos. Las mujeres tenían entre 19 y 40 años de edad (media: 32). El 94.0 % de ellas eran caucásicas. Cetrotide® se administró en dosis que oscilaron entre 0.1 mg y 5 mg ya sea como dosis únicas o múltiples.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas sistémicas, informadas en estudios clínicos independientemente de la causalidad, desde el comienzo del tratamiento con Cetrotide® hasta la confirmación del embarazo mediante ecografía, con una incidencia de ≥ 1 % en las pacientes tratadas con Cetrotide® sometidas a estimulación ovárica controlada.

Tabla 3: Eventos adversos en ≥ 1 % (Término preferente de la OMS)	Cetrotide® N=949 % (n)
Síndrome de hiperestimulación ovárica*	3.5 (33)
Náuseas	1.3 (12)
Dolor de cabeza	1.1 (10)

* Intensidad moderada o grave, o Grado II o III de la OMS, respectivamente

Se informaron reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, enrojecimiento, eritema, hematomas, comezón, inflamación y prurito). Por lo general, estas fueron transitorias, de intensidad leve y de corta duración. Se han informado casos de síndrome de hiperestimulación ovárica leve a moderado y casos poco frecuentes de reacciones alérgicas, entre ellas, reacciones pseudoanafilácticas, durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Se informaron dos casos de mortinato en estudios en fase 3 con Cetrotide®.

Anomalías congénitas

Se revisaron estudios clínicos de seguimiento de 316 recién nacidos de mujeres tratadas con Cetrotide®. Un bebé de una pareja de mellizos neonatos tuvo anencefalia al nacer y murió a los cuatro días. El otro mellizo fue normal. Los hallazgos relacionados con el desarrollo detectados en seguimientos continuos de los bebés incluyeron un niño con comunicación interventricular y otro con glaucoma congénito bilateral.

Cuatro embarazos que terminaron en aborto terapéutico en estudios controlados en fase 2 y 3 con estimulación ovárica presentaron importantes anomalías (hernia diafragmática, trisomía del par 21, síndrome de Klinefelter, polimalformación y trisomía del par 18). En tres de estos cuatro casos, el método de fertilización empleado fue la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE); en el cuarto caso, el método empleado fue la fertilización *in vitro* (FIV).

Las anomalías congénitas leves informadas incluyen pezones supernumerarios, estrabismo bilateral, himen no perforado, nevos congénitos, hemangiomas y síndrome del intervalo QT.

Se desconoce la relación causal entre las anomalías informadas y Cetrotide®. Múltiples factores, ya sean genéticos o de otra índole (entre otros, la IICE, la FIV, las gonadotropinas y la progesterona) dificultan el estudio de una relación causal.

SOBREDOSIS

No ha habido informes de sobredosis con Cetrotide® 0.25 mg o 3 mg en seres humanos. Las dosis únicas de hasta 120 mg de Cetrotide® se han tolerado correctamente en pacientes tratadas por otras indicaciones, sin indicios de sobredosis.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento de estimulación ovárica con gonadotropinas (FSH, hMG) comienza el día 2 o 3 del ciclo. La dosis de gonadotropinas debe ajustarse en función de cada respuesta individual. Cetrotide® (acetato de cetrorelix para inyección) 0.25 mg puede administrarse por vía subcutánea una vez al día durante la fase folicular inicial a media.

Cetrotide® 0.25 mg se administra el día 5 (mañana o tarde) o 6 (mañana) de la estimulación y continúa el tratamiento hasta el día de la administración de la hCG.

Cuando la evaluación ecográfica determina una cantidad de folículos suficiente y de tamaño adecuado, se administra la hCG para inducir la ovulación y la maduración final de los ovocitos. No debe administrarse la hCG si los ovarios demuestran una respuesta excesiva al tratamiento con gonadotropinas, a fin de disminuir la posibilidad de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Administración

La misma paciente puede administrarse Cetrotide® 0.25 mg después de recibir las instrucciones necesarias de parte de su médico.

Instrucciones para el uso de Cetrotide® 0.25 mg con las agujas y la jeringa precargada incluidas:

1. Lávese bien las manos con agua y jabón.
2. Quite la cubierta plástica del vial y limpie el anillo de aluminio y el tapón de goma con un paño embebido en alcohol.
3. Enrosque la aguja para inyección con la marca amarilla (calibre 20) en la jeringa precargada.
4. Empuje la aguja a través del centro del tapón de goma del vial e inyecte lentamente el solvente en el vial.
5. Deje la jeringa en el vial y mueva suavemente el vial en círculos hasta que la solución se vea transparente y sin residuos. Evite la formación de burbujas.
6. Extraiga todo el contenido del vial a la jeringa. Si es necesario, invierta el vial y retire la aguja hasta donde sea necesario para extraer todo el contenido del vial.
7. Reemplace la aguja con la marca amarilla con la aguja para inyección con la marca gris (calibre 27).
8. Invierta la jeringa y empuje el émbolo hasta que se hayan expulsado todas las burbujas de aire.

9. Elija un lugar para la inyección en la zona abdominal inferior, preferentemente alrededor del ombligo, pero a una pulgada de este como mínimo. Elija un lugar diferente para la inyección todos los días para minimizar la irritación local. Tome el segundo paño embebido en alcohol para limpiar la piel en el lugar de la inyección y deje que el alcohol se seque. Pellizque suavemente la piel alrededor del lugar de inyección.
10. Inyecte la dosis recetada como se lo haya indicado su médico, enfermero o farmacéutico.
11. Use la jeringa y las agujas solo una vez. Deseche debidamente la jeringa y las agujas después de usarlas. Si hay uno disponible, utilice un envase para desechos médicos.

PRESENTACIÓN

Cetrotide® 0,25 mg se suministra en una caja con una bandeja envasada (NDC 44087-1225-1).

Cada bandeja envasada contiene: un vial de vidrio con 0.26 mg a 0.27 mg de acetato de cetorelix (correspondiente a 0.25 mg de cetorelix), una jeringa de vidrio precargada con 1 mL de agua estéril para inyección, USP (pH de 5 a 8), una aguja calibre 20 (amarilla) y una aguja calibre 27 (gris).

Almacenamiento

Guarde Cetrotide® 0.25 mg refrigerado, a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). Guarde la bandeja envasada en la caja exterior para protegerla de la luz.

Venta exclusiva bajo receta

Fabricado para:

EMD Serono, Inc., Rockland, MA 02370 EE. UU.

Mayo de 2018