

Cetrotide® 0.25 mg

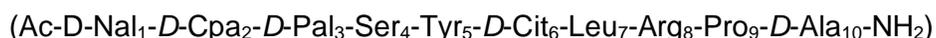
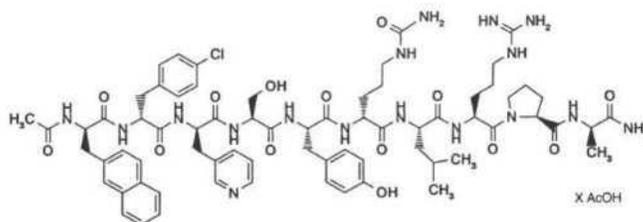
(注射用醋酸西曲瑞克)

仅用于皮下注射

产品描述

Cetrotide® (注射用醋酸西曲瑞克) 是具有促性腺激素释放激素 (GnRH) 拮抗活性的合成十肽。醋酸西曲瑞克是一种天然 GnRH 类似物，在位点 1、2、3、6 和 10 处具有氨基酸的替换。其分子式是乙酰基-D-3-(2' 萘基)-丙氨酸-D-4-氯苯丙氨酸-D-3-(3' 吡啶基)-丙氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-D-瓜氨酸-L-亮氨酸-L-精氨酸-L-脯氨酸-D-丙氨酸-酰胺，分子量为 1431.06，以无水游离碱计算。结构式如下所示：

醋酸西曲瑞克



Cetrotide® (注射用醋酸西曲瑞克) 0.25 mg 是一种无菌冻干粉，以注射用无菌水 (USP) (pH 5-8) 重溶后拟用于皮下注射，以 1.0 mL 预充式注射器供送。每瓶 Cetrotide® 0.25 mg 含有 0.26-0.27 mg 醋酸西曲瑞克，相当于 0.25 mg 西曲瑞克和 54.80 mg 甘露醇。

临床药理

GnRH 诱导垂体前叶促性腺细胞产生和释放促黄体激素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH)。由于月经中期的正雌二醇 (E₂) 反馈，GnRH 释放得到增强，导致 LH 激增。这种 LH 激增诱导优势卵泡的排卵、卵母细胞减数分裂恢复及随后的如孕酮水平升高所表明的黄体化。

Cetrotide® 与天然 GnRH 竞争结合垂体细胞上的膜受体，从而以剂量依赖性方式控制 LH 和 FSH 的释放。LH 抑制的发生时间在 3 mg 剂量下约为 1 小时，在 0.25 mg 剂量下约为 2 小时。这种

抑制通过连续治疗来维持，与对 FSH 相比，对 LH 具有更显著的效果。Cetrotide® 给药后未检出内源性促性腺激素的初始释放，这与拮抗剂作用一致。

Cetrotide® 对 LH 和 FSH 的效果在停止治疗后可逆。在女性体内，Cetrotide® 以剂量依赖性方式延缓 LH 激增，从而延迟排卵。在受控卵巢刺激期间使用的剂量下，FSH 水平不受影响。在 3 mg Cetrotide® 单剂量给药后，可确定作用持续至少 4 天。已显示 Cetrotide® 0.25 mg 每 24 小时给药一次可维持效果。

药代动力学

成年健康女性受试者的单剂量和多剂量 Cetrotide®（注射用醋酸西曲瑞克）给药的药代动力学参数总结见表 1。

表 1：3 mg 单剂量或 0.25 mg 单剂量和多剂量（每日一次，持续 14 天）皮下 (sc) 给药后 Cetrotide® 的药代动力学参数。

	3 mg 单剂量	0.25 mg 单剂量	0.25 mg 多剂量
受试者人数	12	12	12
t _{max} [†] [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 _{max} [ng/ml]	28.5 (22.5-36.2)	4.97 (4.17-5.92)	6.42 (5.18-7.96)
AUC [ng h/ml]	536 (451-636)	31.4 (23.4-42.0)	44.5 (36.7-54.2)
CL* [ml/min kg]	1.28‡		
Vz* [l/kg]	1.16‡		

t_{max} 达到观察到的最大血浆浓度的时间

t_{1/2} 消除半衰期

C_{max} 最大血浆浓度；多剂量 C_{ss, max}

AUC 曲线下面积；单剂量 AUC_{0-inf}，多剂量 AUC_t

CL 总血浆清除率

Vz 分布容积

几何平均数 (95% CI_{ln})

* 算术平均值，

† 中位数 (min-max)

‡ 基于静脉给药 (n=6, 单独研究 0013)

吸收

Cetrotide® 经皮下注射后被快速吸收，在给药后约 1-2 小时达到最大血浆浓度。健康女性受试者 Cetrotide® 皮下给药后，其平均绝对生物利用度为 85%。

分布

3 mg 单剂量静脉给药后，Cetrotide® 的分布容积约为 1 l/kg。体外蛋白质与人血浆的结合率为 86%。

接受受控卵巢刺激的患者中，取卵当天卵泡液和血浆中 Cetrotide® 浓度相似。Cetrotide® 0.25 mg 和 3 mg 皮下给药后，取卵和胚胎移植当天，西曲瑞克的血浆浓度低于定量下限或在定量下限的范围内。

代谢

女性和男性 10 mg Cetrotide® 皮下给药后，在 24 小时期间内，在胆汁样本中发现 Cetrotide® 和少量 (1-9)、(1-7)、(1-6) 和 (1-4) 肽。

在体外研究中，Cetrotide® 对 I 期和 II 期代谢是稳定的。Cetrotide® 被肽酶转化，(1-4) 肽是主要代谢物。

排泄

男性和女性接受 10 mg 西曲瑞克皮下给药后，在尿液中仅检测到未变化的西曲瑞克。在 24 小时内，在胆汁样本中发现西曲瑞克和少量 (1-9)、(1-7)、(1-6) 和 (1-4) 肽。2-4% 的剂量在尿液中作为未变化的西曲瑞克消除，而 5-10% 作为胆汁中的西曲瑞克和四种代谢物消除。因此，直到 24 小时，仅 7-14% 的总剂量在尿液和胆汁中作为未变化的西曲瑞克和代谢物回收。由于长时间未采集胆汁和尿液，剂量的剩余部分可能未被回收。

特殊人群

未在肾功能或肝功能受损的受试者或老年人或儿童中进行药代动力学研究（参见注意事项）。

尚未确定不同种族的药代动力学差异。

无证据表明 Cetrotide® 的药代动力学参数在健康受试者和接受受控卵巢刺激的患者之间存在差异。

药物间相互作用

尚未对 Cetrotide[®] 进行正式的药物间相互作用研究（参见注意事项）。

临床研究

七百三十二 (732) 名患者在五项（两项 2 期剂量发现和三项 3 期）临床试验中接受了 Cetrotide[®]（注射用醋酸西曲瑞克）治疗。临床试验人群包括白种人 (95.5%) 和黑人、亚洲人、阿拉伯人及其他人群 (4.5%)。女性年龄在 19 到 40 岁之间（平均年龄：32 岁）。该研究排除了患有多囊卵巢综合征 (PCOS) 的受试者、卵巢储备较低或无卵巢储备的受试者以及患有 III-IV 期子宫内膜异位症的受试者。

在这些临床试验中研究了两种给药方案，包括每个治疗周期的单剂量或多剂量给药。在 2 期研究中，确定 3 mg 单剂量作为抑制过早 LH 激增的最小有效剂量，保护期至少为 4 天。当 Cetrotide[®] 以多剂量方案给药时，确定 0.25 mg 为最小有效剂量。LH 抑制的程度和持续时间具有剂量依赖性。

在 3 期项目中，分别在两项充分且严格对照的使用活性对照药物的临床研究中确定了 Cetrotide[®] 3 mg 单剂量方案和 Cetrotide[®] 0.25 mg 多剂量方案的疗效。第三项非比较临床研究仅评估了 Cetrotide[®] 0.25 mg 多剂量方案。在正常月经周期的第 2 或 3 天开始使用重组 FSH 或人绝经期促性腺激素 (hMG) 进行卵巢刺激治疗。根据个体患者的意向和反应进行促性腺激素给药。

在单剂量方案研究中，在获得充足雌二醇水平 (400 pg/mL) 的受控卵巢刺激当天（通常在第 7 天，范围为第 5-12 天）进行 Cetrotide[®] 3 mg 给药。如果在 Cetrotide[®] 3 mg 给药的 4 天内未给予 hCG，则在 3 mg 注射后 96 小时开始进行每日 Cetrotide[®] 0.25 mg 给药，直至并且包括 hCG 给药日。

在两项多剂量方案研究中，COS 第 5 或 6 天开始 Cetrotide[®] 0.25 mg 给药。每日继续给予促性腺激素和 Cetrotide[®]（多剂量方案），直到注射人绒毛膜促性腺激素 (hCG)。

随后提取卵母细胞 (OPU)，然后进行体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI) 以及胚胎移植 (ET)。Cetrotide[®] 结果总结于表 2。

表 2: 3 mg 单剂量 (sd) 方案和 0.25 mg 多剂量 (md) 方案中的 Cetrotide® (注射用醋酸西曲瑞克) 3 期临床研究结果

参数	Cetrotide® 3 mg (sd, 活性对 照研究)	Cetrotide® 0.25 mg (md, 活性对 照研究)	Cetrotide® 0.25 mg (md, 非对照 研究)
受试者人数	115	159	303
给予的 hCG [%]	98.3	96.2	96.0
卵母细胞提取 [%]	98.3	94.3	93.1
LH 激增 [%] (LH ≥ 10 U/L 且 P* ≥ 1 ng/mL) †	0.0	1.9	1.0
hCG 给药当日的血清 E ₂ [pg/ml] ‡ §	1125 (470-2952)	1064 (341-2531)	1185 (311-3676)
hCG 给药当日的血清 LH [U/L] ‡ §	1.0 (0.5-2.5)	1.5 (0.5-7.6)	1.1 (0.5-3.5)
hCG [†] 给药当日的卵泡数 量 ≥ 11 mm [¶]	11.2±5.5	10.8±5.2	10.4±4.5
卵母细胞数量:			
IVF [¶]	9.2±5.2	7.6±4.3	8.5±5.1
ICSI [¶]	10.0±4.2	10.1±5.6	9.3±5.9
受精率:			
IVF [¶]	0.48±0.33	0.62±0.26	0.60±0.26
ICSI [¶]	0.66±0.29	0.63±0.29	0.61±0.25
移植的胚胎数 [¶]	2.6±0.9	2.1±0.6	2.7±1.0
ET 临床妊娠率 [%]			
每次尝试	22.6	20.8	19.8
每名受试者	26.3	24.1	23.3

* 孕酮

† 开始 Cetrotide® 治疗后

‡ 早上值

§ 第 5 - 95 百分位数的中位数

¶ 平均值 ± 标准差

除 IVF 和 ICSI 外, 子宫内授精后获得一次妊娠。在五期 2 期和 3 期临床试验中, 共计 732 名患者报告了 184 例妊娠 (包括冷冻-解冻胚胎替换后的 21 例妊娠)。

在 3 mg 治疗方案中, 9 名患者接受了一剂额外 Cetrotide® 0.25 mg 给药, 另外两名患者接受了两剂额外 Cetrotide® 0.25 mg 给药。在两项研究中, Cetrotide® 多剂量治疗中位天数均为 5 (范围为 1-15) 天。

在这些临床研究中均未报告药物相关的过敏反应。

适应症与用途

Cetrotide®（注射用醋酸西曲瑞克）适用于在接受受控卵巢刺激的女性中抑制过早 LH 激增。

禁忌

在以下状况下禁忌使用 Cetrotide®（注射用醋酸西曲瑞克）：

1. 对醋酸西曲瑞克、外源性肽激素或甘露醇的超敏反应。
2. 对 GnRH 或任何其他 GnRH 类似物的已知超敏反应。
3. 已知或疑似怀孕和哺乳期（参见注意事项）。
4. 严重肾功能损害。

警告

Cetrotide®（注射用醋酸西曲瑞克）应由在生育治疗方面经验丰富的医生开具处方。使用 Cetrotide® 开始治疗前，必须排除妊娠（参见禁忌和注意事项）。

注意事项

综述

上市后监测期间已报告了超敏反应病例，包括对首次给药的类过敏反应（参见不良反应）。在一项与不孕症无关的指征研究中，经过七个月 Cetrotide®（10 mg/天）治疗后，观察到一名患者发生了与咳嗽、皮疹和低血压相关的严重类过敏反应。

应特别注意具有活动性过敏性疾病体征和症状或具有已知的过敏性体质病史的女性。不建议使用 Cetrotide® 治疗具有严重过敏性疾病的女性。

患者须知

在使用 Cetrotide®（注射用醋酸西曲瑞克）治疗之前，应告知患者需要的治疗持续时间和监测程序。应讨论可能的不良反应风险（参见不良反应）。如患者已怀孕，不得为其开具 Cetrotide®。

如果为患者开具 Cetrotide® 供其自行给药，则在患者手册中提供正确使用信息（参见下文）。

实验室检测

排除先存状况后，在受控卵巢刺激期间，1-2% 接受 Cetrotide® 的患者出现酶升高（ALT、AST、GGT、碱性磷酸酶）。升高范围达到正常上限的三倍。未确定这些观察结果的临床意义。

在使用人绝经期促性腺激素刺激期间，除抑制 LH 激增外，Cetrotide® 对激素水平无显著影响。

药物相互作用

未对 Cetrotide® 进行正式的药物相互作用研究。

致癌作用、诱变作用、生育力损害

未在动物中进行醋酸西曲瑞克长期致癌性研究。醋酸西曲瑞克在体外（Ames 试验、HPRT 试验、染色体畸变试验）或体内（染色体畸变试验、小鼠微核试验）无遗传毒性。醋酸西曲瑞克在 CHL-中国仓鼠肺成纤维细胞中诱导了多倍体，但在 V79-中国仓鼠肺成纤维细胞、培养的外周人淋巴细胞中或在 CHL-细胞系中的体外微核试验中不诱导多倍体。使用 0.46 mg/kg 醋酸西曲瑞克治疗 4 周导致雌性大鼠完全不孕，此不孕在停止治疗后 8 周出现了逆转。

妊娠（参阅禁忌）

妊娠女性禁用 Cetrotide®。

在大鼠怀孕的头七天对其进行给药时，醋酸西曲瑞克在剂量高达 38 µg/kg（约为基于体表面积推荐人用治疗剂量的 1 倍）时不影响着床孕体的发育。然而，139 µg/kg（约为人剂量的 4 倍）剂量导致 100% 的吸收率和着床后胚胎损失。从第 6 天至近足月期间对妊娠大鼠和兔进行给药时，4.6 µg/kg（人剂量的 0.2 倍）起剂量下观察到大鼠、6.8 µg/kg（人剂量的 0.4 倍）起剂量下观察到兔的极早期吸收和总着床损失。在维持妊娠的动物中，胎仔畸形的发生率并无增加。

在动物中观察到的胎仔吸收是由 Cetrotide® 的抗促性腺激素特性影响了产生的激素水平变化的合理结果，这也可能导致人类胎儿损失。因此，此药物不得用于妊娠女性。

哺乳期女性

尚不清楚 Cetrotide[®] 是否会随人乳排出。因为许多药物会随人乳排出，且因为 Cetrotide[®] 对哺乳期和/或母乳喂养儿童的作用尚未确定，故哺乳期女性不应使用 Cetrotide[®]。

老年用药

Cetrotide[®] 不适用于 65 岁及以上的受试者。

不良反应

临床研究评估了 Cetrotide[®]（注射用醋酸西曲瑞克）在接受受控卵巢刺激的 949 名患者中的安全性。女性年龄在 19 到 40 岁之间（平均年龄：32）。其中 94.0% 为白种人。Cetrotide[®] 在 0.1 mg 至 5 mg 剂量范围内以单剂量或多剂量给药。

表 3 显示临床研究中（不考虑因果关系）所报告之发生率 $\geq 1\%$ 的基于以下条件的系统性不良事件，对象为接受 Cetrotide[®] 治疗的患有 COS 的受试者，时间为从 Cetrotide[®] 治疗开始至通过超声确认怀孕。

表 3：发生率 $\geq 1\%$ 的不良事件 (WHO 首选术语)	Cetrotide [®] N=949 % (n)
卵巢过度刺激综合征*	3.5 (33)
恶心	1.3 (12)
头痛	1.1 (10)

* 分别为强度中等或重度，或 WHO II 级或 III 级

报告了局部反应（例如，发红、红斑、瘀伤、发痒、肿胀和瘙痒）。通常，这些反应都有暂时性、强度低且历时短的特点。在上市后监测期间，已经报告了中度至重度卵巢过度刺激综合征病例和包括类过敏反应在内的罕见超敏反应病例。

在 Cetrotide[®] 的 3 期研究中报告了两例死胎。

先天畸形

对接受 Cetrotide® 的女性所产的 316 名新生儿临床随访研究进行了回顾。发现一对双胞胎新生儿中的一名新生儿在出生时无脑，且其于四天后死亡。这对双胞胎中的另一名正常。正在进行的婴儿随访的发育观察结果包括一名儿童患有室间隔缺损，另一名儿童患有双侧先天性青光眼。

在 2 期和 3 期受控卵巢刺激研究中，导致出现治疗性流产的四例妊娠存在重大异常（膈疝、21 三体、Klinefelter 综合征、多发畸形和 18 三体）。对这四种情形中的三种，采用卵泡浆内单精子注射 (ICSI) 受精方法；对第四种情形，则使用体外受精 (IVF) 方法。

所报告的次要先天性异常包括：多乳头、双侧斜视、处女膜闭锁、先天性痣、血管瘤和 QT 综合征。

报告的异常与 Cetrotide® 之间的因果关系尚未可知。多因素、遗传和其他原因（包括但不限于 ICSI、IVF、促性腺激素和孕酮）使得因果归因难以研究。

药物过量

尚无关于 Cetrotide® 0.25 mg 或 3 mg 在人类中药物过量的报道。单次剂量高达 120 mg 的 Cetrotide® 在治疗其他适应症的患者中耐受性良好，无药物过量的迹象。

用量与用法

在周期的第 2 或 3 天开始用促性腺激素（FSH、hMG）进行卵巢刺激治疗。应根据个体反应调整促性腺激素的剂量。在早至中期卵泡期可进行每日一次 Cetrotide®（注射用醋酸西曲瑞克）0.25 mg 皮下给药。

在刺激的第 5 天（早上或晚上）或第 6 天（早上）给予 Cetrotide® 0.25 mg，并每天持续，直至给予 hCG 之日。

当超声评估显示存在足够数量的足够大小的卵泡时，给予 hCG 以诱导卵母细胞的排卵和最终成熟。如果卵巢对促性腺激素治疗显示过度反应，则不应给予 hCG，这样可降低发生卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 的机会。

给药

经医生恰当指导后，可由患者本人进行 Cetrotide® 0.25 mg 给药。

带有包封的针头和预充式注射器的 Cetrotide® 0.25 mg 的使用说明：

1. 用肥皂和水彻底洗手。
2. 掀掉药瓶的塑料盖，并用酒精棉擦拭铝环和橡胶塞。
3. 转动预充式注射器上带黄色标记 (20 G) 的注射针头。
4. 推动针头，使其穿过药瓶橡胶塞的中心，将溶剂缓慢注入药瓶中。
5. 将注射器留在瓶中，轻轻晃动药瓶直至溶液清澈，无残留物。避免形成气泡。
6. 将药瓶中的所有内容物吸入注射器内。如有必要，倒转药瓶并将针头拉回所需要的距离以吸出药瓶中的全部内容物。
7. 使用带灰色标记 (27 G) 的注射针头代替带黄色标记的针头。
8. 倒转注射器并推动柱塞，直至将所有气泡排出。
9. 在下腹部区域选择注射部位，最好在脐周，但至少距脐一英寸。每天选择不同的注射部位以尽量减少局部刺激。使用第二块酒精棉清洁注射部位皮肤，等待酒精变干。轻轻捏起注射部位周围的皮肤。
10. 根据医生、护士或药剂师的指示注射处方剂量。
11. 注射器和针头仅可使用一次。使用后妥善处理注射器和针头。如有可能，使用医用废弃物容器进行处置。

供应规格

Cetrotide® (注射用醋酸西曲瑞克) 0.25 mg 提供于内装一个包装托盘的盒内 (NDC 44087-1225-1)。

每个包装托盘包含：一个含有 0.26 - 0.27 mg 醋酸西曲瑞克 (相当于 0.25 mg 西曲瑞克) 的玻璃药瓶、一支预充式的玻璃注射器 (内含 1 mL 注射用无菌水) (USP) (pH 5-8)、一支 20 G 针头 (黄色) 和一支 27 G 针头 (灰色)。

储存

Cetrotide® 0.25 mg 在 2-8°C (36-46°F) 下冷藏储存。将包装托盘存放在外盒中，以保护其免受光照。

仅作为处方药

生产委托方：

EMD Serono, Inc, Rockland, MA 02370, USA

2018 年 5 月