

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cetrotide® 0,25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 0,25 mg Cetrotide (als Acetat).

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel enthält die Lösung 0,25 mg Cetrotide pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Aussehen des Pulvers: weißes Lyophilisat
Aussehen des Lösungsmittels: klare und farblose Lösung

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von 4,0–6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Verhinderung eines vorzeitigen Eisprungs bei Patientinnen, die sich einer kontrollierten ovariellen Stimulation, gefolgt von einer Eizellenentnahme und Techniken der assistierten Reproduktion, unterziehen.

In klinischen Studien wurde Cetrotide in Verbindung mit humanem menopausalen Gonadotropin (HMG) verwendet. Begrenzte Erfahrungen mit rekombinantem, follikelstimulierendem Hormon (FSH) deuten jedoch auf eine vergleichbare Wirksamkeit hin.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cetrotide soll nur von einem Spezialisten mit Erfahrungen auf diesem Gebiet verordnet werden.

Dosierung

Die erste Anwendung von Cetrotide muss unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, wobei Gegebenheiten zur sofortigen Behandlung möglicher allergischer/pseudoallergischer Reaktionen (einschließlich lebensbedrohender Anaphylaxie) unmittelbar zur Verfügung stehen müssen. Die Folgeanwendungen dürfen selbständig von der Patientin vorgenommen werden, sofern ihr die Anzeichen einer Überempfindlichkeit, die Folgen einer solchen Reaktion und die Notwendigkeit einer sofortigen medizinischen Intervention bewusst sind.

Der Inhalt einer Durchstechflasche (0,25 mg Cetrotide) wird einmal täglich, in 24-stündigem Abstand, entweder morgens oder abends verabreicht. Nach der ersten Anwendung wird empfohlen, die Patientin 30 Minuten lang ärztlich zu überwachen, um zu gewährleisten, dass keine allergische/pseudoallergische Reaktion nach der Injektion auftritt.

Ältere Patientinnen

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cetrotide bei älteren Patientinnen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cetrotide bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Cetrotide wird subkutan in die untere Bauchdecke injiziert.

Reaktionen an der Injektionsstelle können durch den Wechsel der Einstichstelle minimiert werden, dadurch wird eine Applikation an gleicher Stelle hinausgezögert, sowie durch eine langsame Injektion des Arzneimittels, um die schrittweise Absorption des Arzneimittels zu ermöglichen.

Verabreichung am Morgen

Die Behandlung mit Cetrotide sollte am Tag 5 oder 6 der ovariellen Stimulation (etwa 96 bis 120 Stunden nach Beginn der Stimulationsbehandlung) mit urinären oder rekombinanten Gonadotropinen beginnen und über den Zeitraum der Verabreichung von Gonadotropinen fortgeführt werden, einschließlich des Tages, an dem die Ovulation ausgelöst wird.

Der Tag, an dem die Behandlung mit Cetrotide begonnen wird, ist abhängig von der ovariellen Reaktion, d. h. der Anzahl und Größe der reifenden Follikel und/oder der Höhe der Estradiol-Konzentration. Der Beginn der Cetrotide-Behandlung kann bei nicht erfolgter Follikelreifung hinausgezögert werden, obwohl die klinischen Erfahrungen auf einem Beginn der Cetrotide-Behandlung am 5. oder 6. Tag der Stimulation basieren.

Verabreichung am Abend

Die Behandlung mit Cetrotide sollte am Tag 5 der ovariellen Stimulation (etwa 96 bis 108 Stunden nach Beginn der Stimulationsbehandlung) mit urinären oder rekombinanten Gonadotropinen beginnen und über den Zeitraum der Verabreichung von Gonadotropinen fortgeführt werden, bis zum Vorabend des Tages, an dem die Ovulation ausgelöst werden soll.

Der Tag, an dem die Behandlung mit Cetrotide begonnen wird, ist abhängig von der ovariellen Reaktion, d. h. der Anzahl und Größe der reifenden Follikel und/oder der Höhe der Estradiol-Konzentration. Der Beginn der Cetrotide-Behandlung kann bei nicht erfolgter Follikelreifung hinausgezögert werden, obwohl die klinischen Erfahrungen auf einem Beginn der Cetrotide-Behandlung am 5. oder 6. Tag der Stimulation basieren.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Cetrotide darf bei Vorliegen einer der nachfolgend aufgeführten Gegebenheiten nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere strukturelle Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), extrinsische Peptidhormone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Während der Schwangerschaft und Stillzeit.
- Patientinnen mit schweren Einschränkungen der Nierenfunktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Es sind Fälle von allergischen/pseudoallergischen Reaktionen einschließlich lebensbedrohender Anaphylaxie nach der ersten Anwendung berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Vorsicht ist bei Frauen mit Anzeichen und Symptomen aktiver Phasen einer Allergie oder bekannter allergischer Prädisposition in der Anamnese geboten. Bei Frauen mit starker Allergieneigung ist von der Behandlung mit Cetrotide abzuraten.

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Während oder nach der ovariellen Stimulation kann ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom auftreten. Dieses Ereignis muss als ein intrinsisches Risiko der Stimulationsprozedur mit Gonadotropinen angesehen werden.

Ein OHSS sollte symptomatisch behandelt werden, beispielsweise mit Ruhen, intravenöser Gabe von Elektrolyten/Kolloiden und Heparintherapie.

Eine Unterstützung der Lutealphase sollte entsprechend der Praxis des reproduktionsmedizinischen Zentrums erfolgen.

Wiederholte ovarielle Stimulation

Bislang liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Verabreichung von Cetrotide im Rahmen einer wiederholten ovariellen Stimulation vor. Daher sollte Cetrotide in Wiederholungszyklen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verwendet werden.

Angeborene Fehlbildungen

Die Prävalenz angeborener Fehlbildungen nach Anwendung assistierter Reproduktionstechniken mit oder ohne GnRH-Antagonisten kann gegenüber spontanen Schwangerschaften leicht erhöht sein, auch wenn nicht geklärt ist, ob dies auf Unfruchtbarkeitsfaktoren des Paares selbst oder die Technik der assistierten Reproduktion zurückzuführen ist. Begrenzte Erfahrungen aus klinischen Beobachtungsstudien mit 316 Neugeborenen von Frauen, die wegen Unfruchtbarkeit mit Cetrotide behandelt wurden, deuten darauf hin, dass Cetrotide das Risiko für angeborene Fehlbildungen bei den Nachkommen nicht erhöht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Cetrotide wurde bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht, weshalb bei diesen Patientinnen Vorsicht geboten ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cetrotide wurde bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht, weshalb bei diesen Patientinnen Vorsicht geboten ist.

Cetrotide darf bei Patientinnen mit schweren Einschränkungen der Nierenfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Cetrotide durchgeführt.

relax durchgeführt. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über Cytochrom P450 metabolisiert oder auf andere Weise glucuronidiert oder konjugiert werden, unwahrscheinlich sind. Jedoch kann die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Gonadotropinen oder Arzneimitteln, die bei empfindlichen Patienten zu einer Histaminfreisetzung führen können, nicht völlig ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Cetrotide ist nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vorgesehen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cetrorelix einen dosisabhängigen Einfluss auf die Fertilität, die Reproduktionsleistung und die Schwangerschaft hat. Bei Verabreichung des Arzneimittels während der empfindlichen Phase der Gestation traten keine teratogenen Wirkungen auf.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cetrotide hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Rötung, Schwellung oder Pruritus, die gewöhnlich vorübergehend sind und leicht in ihrer Ausprägung. In klinischen Studien traten diese Reaktionen nach mehrfachen Injektionen von 0,25 mg Cetrotide mit einer Häufigkeit von 9,4 % auf.

Häufig wurde über ein OHSS leichten oder mittleren Schweregrades (WHO Grad I oder II) berichtet, das in diesem Zusammenhang als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses angesehen werden muss. Ein schweres OHSS tritt hingegen nur gelegentlich auf.

Gelegentlich wurde über Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich pseudoallergischer/anaphylaktoider Reaktionen, berichtet.

Liste der Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit wie folgt klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Systemische allergische/pseudoallergische Reaktionen einschließlich lebensbedrohender Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Ein OHSS leichten oder mittleren Schweregrades (WHO Grad I oder II) kann auftreten und muss in diesem Zusammenhang als intrinsisches Risiko des Stimulationsprozesses angesehen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Schweres OHSS (WHO Grad III)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Rötung, Schwellung oder Pruritus).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung beim Menschen kann zu einer Wirkungsverlängerung führen. Es ist aber unwahrscheinlich, dass sie mit akuten toxischen Effekten verbunden ist.

In Untersuchungen zur akuten Toxizität an Nagetieren wurden unspezifische toxische Symptome nach intraperitonealer Verabreichung von Cetrorelix-Dosen beobachtet, welche um mehr als das 200fache höher waren, als die pharmakologisch wirksamen Dosen bei subkutaner Applikation.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormonantagonisten, ATC-Code: H01CC02

Wirkmechanismus

Cetrorelix ist ein Antagonist des Luteinisierungshormon-Releasinghormons (LHRH). LHRH bindet an Membranrezeptoren auf Zellen der Hypophyse. Cetrorelix konkurriert mit endogenem LHRH um die Bindung an diesen Rezeptoren. Durch diesen Wirkmechanismus beeinflusst Cetrorelix die Ausschüttung von Gonadotropinen (LH und FSH).

Cetrorelix hemmt dosisabhängig die Ausschüttung von LH und FSH aus der Hypophyse. Die hemmende Wirkung tritt unmittelbar – ohne einen initialen stimulatorischen Effekt – ein und wird unter Dauerbehandlung aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Frauen verzögert Cetrorelix einen LH-Gipfel und damit die Ovulation. Bei Frauen,

die sich einer ovariellen Stimulation unterziehen, ist die Wirkungsdauer von Cetrorelix dosisabhängig. Bei einer Dosierung von 0,25 mg pro Injektion wird die Wirkung von Cetrorelix durch wiederholte Injektionen alle 24 Stunden aufrechterhalten.

Sowohl bei Tieren als auch beim Menschen waren die antagonistischen hormonellen Wirkungen von Cetrorelix nach Absetzen der Behandlung voll reversibel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cetrorelix nach subkutaner Injektion liegt bei 85 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_d) ist $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$.

Elimination

Die Werte für die Plasma-Gesamtklearance bzw. die renale Clearance betragen $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ bzw. $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Die Werte für die mittlere terminale Plasmahalbwertszeit nach intravenöser bzw. subkutaner Verabreichung betragen etwa 12 Stunden bzw. 30 Stunden. Der Unterschied weist auf den Einfluss der Absorptionvorgänge an der Injektionsstelle hin.

Linearität

Eine lineare Plasma-Pharmakokinetik wird nach subkutanen Einzeldosen (0,25 mg–3 mg Cetrorelix) sowie nach täglicher Gabe über einen Zeitraum von 14 Tagen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten und Hunden konnten bei subkutaner Gabe von Cetrorelix in Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität keine toxikologischen Zielorgane bestimmt werden. Bei Hunden wurden weder nach intravenöser, intraarterieller noch nach paravenöser Anwendung von Cetrorelix in Dosierungen, die deutlich über den für die Anwendung am Menschen vorgesehenen Dosierungen lagen, Anzeichen für arzneimittelbedingte lokale Reizerscheinungen oder Unverträglichkeit beobachtet.

Cetrorelix zeigte im Gen- und Chromosomen-Mutationstest kein mutagenes oder klastogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Mannitol

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Rekonstitution: sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren oder in der Nähe eines Gefrierfachs oder Kühlelements aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das ungeöffnete Arzneimittel kann in der Originalverpackung bis zu drei Monate bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) aufbewahrt werden.

Das Arzneimittel muss vor der Injektion Raumtemperatur annehmen können. Es sollte ungefähr 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesPulver

2-ml-Durchstechflaschen (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylgummi) und gebördelten Aluminium-Schnappdeckeln.

1 Durchstechflasche enthält 0,25 mg Cetrotid.

Lösungsmittel

Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (silikonisiertes Brombutylgummi) und Spitzenkappe (Polypropylen und Styrol-Butadien-Kautschuk).

1 Fertigspritze enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgrößen

1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze oder 7 Durchstechflaschen und 7 Fertigspritzen.

Zusätzlich enthält die Packung zu jeder Durchstechflasche:

1 Injektionsnadel (20 Gauge)

1 Injektionsnadel zur subkutanen Injektion (27 Gauge)

2 Alkoholtupfer

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss vor der Injektion Raumtemperatur annehmen können. Es sollte ungefähr 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden.

Cetrotide darf nur in dem mitgelieferten Lösungsmittel unter vorsichtiger, kreisender Bewegung aufgelöst werden. Heftiges Schütteln mit Bildung von Luftblasen ist zu vermeiden.

Die rekonstituierte Lösung ist schwebstofffrei und klar. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder eine Trübung aufweist.

Der gesamte Inhalt der Durchstechflasche ist zu entnehmen, um zu gewährleisten, dass der Patientin eine Dosis von mindestens 0,23 mg Cetrotid verabreicht wird.

Die Lösung ist unmittelbar nach der Rekonstitution zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/100/001

EU/1/99/100/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt