1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetrotide 0,25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 0,25 mg cetrorelix (als acetaat).
Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel bevat elke ml oplossing 0,25 mg cetrorelix.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Uiterlijk van het poeder: wit lyofilisaat
Uiterlijk van het oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 4,0-6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voorkomen van voortijdige ovulatie bij patiënten die een gecontroleerde ovariële stimulatie ondergaan gevolgd door follikelpunctie en kunstmatige voortplantingstechnieken.

In klinische studies is Cetrotide toegepast in combinatie met humaan menopauzale gonadotrofinen (hMG). Echter, beperkte ervaring met recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH) wijst op een vergelijkbare werkzaamheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cetrotide mag uitsluitend worden voorgeschreven door een arts die gespecialiseerd is in dit indicatiegebied.

Dosering
De eerste toediening van Cetrotide moet plaatsvinden onder toezicht van een arts en onder de voorwaarde dat behandeling van mogelijke (pseudo-)allergische reacties (waaronder levensbedreigende anafylaxie) onmiddellijk beschikbaar is. De volgende injecties mogen door de patiënte zelf worden toegediend, mits de patiënte op de hoogte is van de verschijnselen en symptomen die op overgevoeligheid kunnen wijzen, de gevolgen van de reactie en de noodzaak van onmiddellijk medisch handelen.

De inhoud van 1 injectieflacon dient eenmaal daags te worden toegediend, met intervallen van 24 uur, ofwel 's morgens ofwel 's avonds. Elke injectieflacon bevat 0,25 mg cetrorelix; echter, door verlies bij reconstitutie en toediening kan slechts 0,21 mg worden toegediend (zie rubriek 6.6). Het wordt aanbevolen na de eerste injectie de patiënte 30 minuten onder medisch toezicht te houden om er zeker van te zijn dat geen (pseudo-)allergische reactie ten gevolge van de injectie optreedt.

Ouderen
Er is geen relevante toepassing van Cetrotide bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Cetrotide bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening
Cetrotide dient subcutaan in de onderbuik te worden geïnjecteerd.

De reacties op de injectieplaats kunnen tot een minimum worden beperkt door de injectieplaatsen af te wisselen, injectie op dezelfde plaats uit te stellen en het geneesmiddel langzaam in te spuiten om de progressieve absorptie van het geneesmiddel te bevorderen.

Toediening 's morgens
Behandeling met Cetrotide dient te beginnen op de 5de of 6de dag van de ovariële stimulatie (ongeveer 96 tot 120 uur na starten van de ovariële stimulatie) met urinaire of recombinante gonadotrofinen en dient te worden voortgezet tijdens de duur van de gonadotrofinen-behandeling tot en met de dag van de ovulatie-inductie.
De startdag van Cetrotide is afhankelijk van de ovariële reactie, dat wil zeggen het aantal en de grootte van de groeiende follikels en/of de hoeveelheid circulerend oestradiol. Het begin van de toediening van Cetrotide kan worden uitgesteld bij afwezigheid van folliculaire groei, hoewel de klinische ervaring is gebaseerd op de start van Cetrotide op de 5de of 6de dag van de stimulatie.

Toediening 's avonds
Behandeling met Cetrotide dient te beginnen op de 5de dag van de ovariële stimulatie (ongeveer 96 tot 108 uur na starten van de ovariële stimulatie) met urinaire of recombinante gonadotrofinen en dient te worden voortgezet tijdens de duur van de gonadotrofinen-behandeling tot en met de avond voorafgaand aan de dag van de ovulatie-inductie.
De startdag van Cetrotide is afhankelijk van de ovariële reactie, dat wil zeggen het aantal en de grootte van de groeiende follikels en/of de hoeveelheid circulerend oestradiol. Het begin van de toediening van Cetrotide kan worden uitgesteld bij afwezigheid van folliculaire groei, hoewel de klinische ervaring is gebaseerd op de start van Cetrotide op de 5de of 6de dag van de stimulatie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Cetrorelix mag niet worden gebruikt bij aanwezigheid van een van de onderstaande omstandigheden:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, qua structuur met gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) overeenkomende verbindingen, extrinsieke peptide hormonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding.
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Allergie
Gevallen van (pseudo-)allergische reacties, waaronder levensbedreigende anafylaxie met de eerste dosis, zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Speciale aandacht is vereist bij vrouwen met verschijnselen of symptomen van actieve allergie of van wie bekend is dat een allergische predispositie aanwezig is. Behandeling met Cetrotide wordt niet aanbevolen bij vrouwen met een ernstige allergische status.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)
Tijdens of na ovariële stimulatie kan een ovarieel hyperstimulatiesyndroom optreden. Dit verschijnsel dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure met gonadotrofinen.

Een OHSS dient symptomatisch te worden behandeld, bijvoorbeeld met rust, intraveneuze elektrolyten/colloïden en heparinetherapie.

Medicatie ter ondersteuning van de luteale fase dient te worden gegeven volgens het standaardprotocol van de fertiliteitskliniek.

Meerdere ovariële stimulatiecycli
Tot nu toe is er beperkte ervaring met cetrorelix wanneer het tijdens meerdere ovariële stimulatiecycli wordt toegediend. Daarom dient cetrorelix in volgende cycli alleen te worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de verhouding tussen voordelen en risico's.

Aangeboren afwijkingen
De prevalentie van aangeboren afwijkingen na het gebruik van kunstmatige voortplantingstechnologieën met of zonder GnRH-antagonisten kan enigszins hoger zijn dan na spontane bevruchtingen, hoewel het niet duidelijk is of dit verband houdt met factoren die inherent zijn aan de onvruchtbaarheid van het koppel of de kunstmatige voortplantingstechnologieën. Beperkte gegevens van klinische follow-uponderzoeken bij 316 pasgeborenen van vrouwen die cetrorelix toegediend kregen voor de behandeling voor onvruchtbaarheid duiden erop dat cetrorelix niet leidt tot een groter risico op aangeboren afwijkingen bij de nakomelingen.

Leverinsufficiëntie
Cetrorelix is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden.

Nierinsufficiëntie
Cetrorelix is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden.
Cetrorelix is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is met cetrorelix geen formeel onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat interacties met geneesmiddelen, die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 of die geglucuronideerd of geconjugeerd worden op enig andere wijze, onwaarschijnlijk zijn. Echter, de kans op interacties met gonadotrofinen of geneesmiddelen die histaminevrijgifte in gevoelige individuen induceren, kan niet volledig worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding
Cetrotide dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Er zijn aanwijzingen uit dierproeven dat cetrorelix een dosisgerelateerd effect heeft op vruchtbaarheid, voortplantingsvermogen en zwangerschap. Er deden zich geen teratogene verschijnselen voor bij toediening van het geneesmiddel tijdens de kwetsbare fase van de zwangerschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cetrotide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest gemelde bijwerkingen zijn lokale reacties op de injectieplaats, zoals erytheem, zwelling en pruritus. Deze zijn doorgaans van milde en voorbijgaande aard. In klinische studies zijn deze bijwerkingen waargenomen met een frequentie van 9,4%, na meerdere injecties met Cetrotide 0,25 mg.

Licht tot matig OHSS (WHO graad I of II) is vaak gemeld en dient te worden beschouwd als een intrinsiek risico van de stimulatieprocedure. Omgekeerd komt ernstig OHSS slechts soms voor.

Er zijn soms gevallen gemeld van overgevoeligheidsreacties, waaronder pseudo-allergische/ anafylactoïde reacties.

Lijst van bijwerkingen
De bijwerkingen die hieronder staan vermeld, zijn als volgt ingedeeld op basis van de frequentie waarin ze voorkomen: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000).

Immuunsysteemaandoeningen
Soms: Systemische (pseudo-)allergische reacties, waaronder levensbedreigende anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen
Soms: Hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen
Soms: Misselijkheid

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: Licht tot matig OHSS (WHO graad I of II) kan voorkomen, wat een intrinsiek risico is van de stimulatieprocedure (zie rubriek 4.4).
Soms: Ernstig OHSS (WHO graad III)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: Lokale reacties op de injectieplaats (bijvoorbeeld erythema, zwelling en pruritis)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Overdosering bij mensen kan eventueel leiden tot een verlengde werkingsduur, maar het is onwaarschijnlijk dat hierdoor acute toxische effecten optreden.

Bij acute toxiciteitsstudies bij knaagdieren werden niet-specifieke toxische symptomen waargenomen na intraperitoneale toediening van cetrorelix in doseringen die meer dan 200 maal hoger waren dan de farmacologisch effectieve dosis na subcutane toediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-gonadotrofine-releasing hormonen, ATC-code: H01CC02.

Werkingsmechanisme
Cetrorelix is een luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH) antagonist. LHRH bindt aan membraanreceptoren op de hypofyse. Cetrorelix gaat een competitie aan met endogeen LHRH voor de binding aan deze receptoren. Door dit werkingsmechanisme reguleert cetrorelix de secretie van gonadotrofinen (LH en FSH).

Cetrorelix remt op dosisafhankelijke wijze de secretie van LH en FSH door de hypofyse. Dit effect treedt vrijwel onmiddellijk op en blijft gehandhaafd bij voortzetting van de behandeling, zonder een aanvankelijk stimulerend effect.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Bij vrouwen stelt cetrorelix de LH-piek, en daarmee de ovulatie, uit. De werkingsduur van cetrorelix bij vrouwen die een ovariële stimulatie ondergaan is dosisafhankelijk.
Door de injecties met Cetrotide 0,25 mg per injectieflacon (met een toegediende dosis van 0,21 mg cetrorelix), elke 24 uur te herhalen, blijft de werking van cetrorelix behouden (zie rubriek 4.2).

Zowel bij dieren als bij mensen zijn de hormonale antagonistische effecten van cetrorelix geheel reversibel na beëindiging van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De absolute biologische beschikbaarheid van cetrorelix na subcutane toediening bedraagt ongeveer 85%.

Distributie
Het distributievolume (V_d) is 1,1 l x kg^{-1}.

Eliminatie
De totale bloedplasmaklaring en de renale klaring bedragen respectievelijk 1,2 ml x min^{-1} x kg^{-1} en 0,1 ml x min^{-1} x kg^{-1}.
De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze en subcutane toediening zijn respectievelijk ongeveer 12 uur en 30 uur, wat het effect aantoont van het absorptieproces ter plaatse van de injectie.

Lineariteit
De subcutane toediening van eenmalige doseringen (0,25 mg tot 3 mg cetrorelix) evenals de dagelijkse toediening gedurende 14 dagen vertonen een lineaire kinetiek.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

Er werd geen toxiciteit op een specifiek orgaan waargenomen bij acute, subacute en chronische toxiciteitsstudies bij ratten en honden na subcutane toediening van cetrorelix. Bij honden werden geen aanwijzingen gevonden van met het geneesmiddel samenhangende plaatselijke irritaties of onverenigbaarheid na intraveneuze, intra-arteriële en paraveneuze injectie, van cetrorelix doseringen die duidelijk hoger waren dan bedoeld voor klinische toepassing bij de mens.

In genetische en chromosoommutatietesten zijn geen aanwijzingen voor een mutageen of clastogeen effect van cetrorelix waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder
Mannitol

Oplosmiddel
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruiken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren of naast het vriescompartiment of een vriespak plaatsen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Het ongeopende geneesmiddel kan in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 30°C) gedurende maximaal drie maanden.

Men moet dit geneesmiddel vóór injectie op kamertemperatuur laten komen. Het dient ongeveer 30 minuten vóór gebruik uit de koelkast te worden genomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder
Type I glazen injectieflacons van 2 ml met een stop (bromobutylrubber) en een 'flip-off'-dop van aluminium.

1 injectieflacon bevat 0,25 mg cetrorelix.

Oplosmiddel
Voorgevulde spuit (Type I glas) met een zuigerstop (gesiliconiseerd bromobutylrubber) en een dop op de tip (polypropyleen en styreenbutadieenrubber).

1 voorgevulde spuit bevat 1 ml water voor injecties.

Verpakkingsgrootten
1 injectieflacon en 1 voorgevulde spuit of 7 injectieflacons en 7 voorgevulde spuiten.

De verpakking bevat daarnaast voor iedere injectieflacon:

1 injectienaald (20 gauge)
1 onderhuidse injectienaald (27 gauge)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Men moet dit geneesmiddel vóór injectie op kamertemperatuur laten komen. Het dient ongeveer 30 minuten vóór gebruik uit de koelkast te worden genomen.

Cetrotide dient uitsluitend te worden opgelost in het bijgeleverde oplosmiddel, waarbij de injectieflacon rustig wordt gezwenkt. Heftig schudden, waardoor luchtbellen ontstaan, moet worden vermeden.

De gereconstitueerde oplossing is zonder deeltjes en helder. Niet gebruiken indien de oplossing deeltjes bevat of als de oplossing troebel is.

Alle vloeistof dient uit de injectieflacon te worden opgezogen om te verzekeren dat de patiënte altijd een dosis cetrorelix van 0,21 mg krijgt toegediend (zie rubriek 4.2).

De oplossing dient na reconstitutie onmiddellijk te worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/100/001
EU/1/99/100/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 1999
Datum van laatste verlenging: 13 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1