

**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 Cetorelix (als Acetat).

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel enthält die Lösung 0,25 mg Cetorelix 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 Eizellentnahme 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 Cetorelix) 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 Patienten

Es gibt keine relevanten Indikationen für eine Verwendung von Cetrotide bei älteren Patienten.

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.

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.

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

**4.3 Gegenanzeigen**

- 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.
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Postmenopausale Frauen.
- Patientinnen mit mittelschweren und schweren Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Allergische Reaktionen

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 ovarielles Hyperstimulationssyndrom sollte symptomatisch behandelt werden, beispielsweise mit Ruhen, intravenöser Gabe von Elektrolyten/Kolloiden und Heparinentherapie.

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.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über Zytochrom P450 metabolisiert oder auf andere Weise glucuronidiert oder konjugiert werden, unwahrscheinlich sind. Obwohl es jedoch keine Hinweise auf Wechselwirkungen mit Arzneimitteln – insbesondere mit häufig angewendeten Arzneimitteln, Gonadotropinen oder Präparaten, die bei empfindlichen Patienten zu einer Histaminfreisetzung führen können – gibt, kann die Möglichkeit einer Wechselwirkung 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 Cetorelix einen dosisabhängigen Einfluss auf die Fertilität, die Fortpflanzungsleistung 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 ovarielles Hyperstimulationssyndrom (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

## Cetrotide® 0,25 mg



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 ovarielles Hyperstimulationssyndrom 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 ovarielles Hyperstimulationssyndrom (WHO Grad III)

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Rötung, Schwellung oder Pruritus) wurden berichtet. Für gewöhnlich handelte es sich um leichtgradige und vorübergehende Reaktionen. In klinischen Studien traten diese nach mehrfachen Injektionen von 0,25 mg Cetrorelix mit einer Häufigkeit von 9,4 % auf.

#### 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](http://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 Verabrei-

chung 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-Hormon-Antagonisten, 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 Potenzial 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 Gabe 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

2 Jahre.

Die Lösung ist unmittelbar nach Herstellung zu verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 1 oder 7 Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen.

Zusätzlich enthalten die Packungen pro Durchstechflasche:

- 1 Fertigspritze (mit Gummistopfen verschlossene Patrone aus Typ-I-Glas) mit 1 ml Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia
- 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

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 verwen-



det werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder eine Trübung aufweist.

Entnehmen Sie den gesamten Inhalt der Durchstechflasche. Damit wird gewährleistet, dass der Patientin eine Dosis von mindestens 0,23 mg Cetorelix verabreicht wird.

Die Lösung ist unmittelbar nach der Herstellung zu verwenden.

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

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono Europe Limited  
56 Marsh Wall  
London E14 9TP  
Vereinigtes Königreich

#### 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 ersten Verlängerung der Zulassung: 15. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2009

#### 10. STAND DER INFORMATION

September 2014

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt