

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 cetorelix (als acetaat).

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel bevat elke ml oplossing 0,25 mg cetorelix.

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 cetorelix; 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

Cetrotide 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 overgevoelighedsreacties, 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Misselijkheid

Voortplantingssysteem- 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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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 $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$.

Eliminatie

De totale bloedplasmaklaring en de renale klaring bedragen respectievelijk $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ en $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

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 cetorelix.

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 cetorelix 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

{DD/MM/JJJJ}

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Healthcare KGaA,
Frankfurter Straße 250
D-64293 Darmstadt
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 1 INJECTIEFLACON EN 1 VOORGEVULDE SPUIT
DOOS 7 INJECTIEFLACONS EN 7 VOORGEVULDE SPUITEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,25 mg cetorelix (als acetaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder
Mannitol

Oplosmiddel
Water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon met 0,25 mg cetorelix.
1 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel.
1 injectienaald (20 gauge)
1 onderhuidse injectienaald (27 gauge)

7 poeder injectieflacons met 0,25 mg cetorelix.
7 voorgevulde spuiten met 1 ml oplosmiddel
7 injectienaalden (20 gauge)
7 onderhuidse injectienaalden (27 gauge)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer 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.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

cetrotide 0,25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Cetrotide 0,25 mg poeder voor oplossing voor injectie
cetorelix
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,25 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

OPLOSMIDDEL VOORGEVULDE SPIJTER ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Cetrotide 0,25 mg
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

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

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cetrotide en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Hoe wordt Cetrotide gemengd en geïnjecteerd?

1. Wat is Cetrotide en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Cetrotide?

Cetrotide bevat het geneesmiddel 'cetorelix'. Dit geneesmiddel zorgt ervoor dat er tijdens de menstruatiecyclus geen eikel vrijkomt uit uw eierstok (ovulatie). Cetrotide behoort tot een klasse geneesmiddelen die 'anti-gonadotrofine releasing hormonen' worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cetrotide is een van de geneesmiddelen die worden gebruikt bij begeleide voortplantingstechnieken om zwanger te raken. Het voorkomt dat de eicellen direct vrijkomen. Het is namelijk zo dat als de eicellen voortijdig vrijkomen (voortijdige eisprong), uw arts mogelijk niet in staat is ze af te nemen.

Hoe werkt Cetrotide?

Cetrotide blokkeert een natuurlijk hormoon in uw lichaam, het zogenaamde luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH).

- LHRH reguleert een ander hormoon, het zogenaamde luteïniserend hormoon (LH).
- LH stimuleert de ovulatie tijdens de menstruatiecyclus.

Dit betekent dat Cetrotide de reeks gebeurtenissen, die leiden tot het vrijkomen van een eikel uit de eierstok, stopt. Zodra de eicellen geschikt zijn voor afname, wordt een ander geneesmiddel toegediend waardoor ze vrijkomen (ovulatie-inductie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor geneesmiddelen vergelijkbaar met Cetrotide (andere peptide hormonen).
- U bent zwanger of u geeft borstvoeding.
- U heeft een ernstige nieraandoening.

Gebruik Cetrotide niet als één van de hiervoor genoemde punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Allergieën

Als u een actieve allergie heeft of in het verleden allergieën heeft gehad, vertel dat dan uw arts voordat u Cetrotide gaat gebruiken.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Cetrotide wordt samen met andere geneesmiddelen gebruikt die uw eierstokken stimuleren om meer eicellen te produceren die vrijkomen. Tijdens of na gebruik van deze geneesmiddelen kan zich OHSS ontwikkelen. De follikels ontwikkelen zich dan te ver en vormen grote cysten.

Voor mogelijke tekenen hiervan en voor de in dat geval te nemen maatregelen, zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

Het gebruik van Cetrotide tijdens meerdere cycli

Er is nog weinig ervaring met het gebruik van Cetrotide tijdens meerdere menstruatiecycli. Als u Cetrotide tijdens meerdere cycli moet gebruiken, zal uw arts de voordelen en risico's zorgvuldig afwegen.

Leveraandoening

Als u een leveraandoening heeft, vertel dat dan uw arts voordat u Cetrotide gaat gebruiken. Cetrotide is niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening.

Nieraandoening

Als u een nieraandoening heeft, vertel dat dan uw arts voordat u Cetrotide gaat gebruiken. Cetrotide is niet onderzocht bij patiënten met een nieraandoening.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Cetrotide is niet geïndiceerd voor het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cetrotide nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Cetrotide niet als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of wanneer u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cetrotide heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Het gebruik van dit geneesmiddel

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor onderhuidse injectie in de buik (subcutaan). Om huidirritatie te voorkomen, kiest u iedere dag een andere injectieplaats.

- De eerste injectie moet onder toezicht van uw arts worden toegediend. Uw arts of de verpleegkundige zal u laten zien hoe het geneesmiddel wordt bereid en geïnjecteerd.
- De volgende injecties mag u zelf toedienen, mits uw arts u op de hoogte heeft gebracht van de verschijnselen die op allergie kunnen duiden en van de mogelijke ernstige of levensbedreigende gevolgen die onmiddellijke behandeling vereisen (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

- Lees en volg zorgvuldig de instructies aan het einde van deze bijsluiter vermeld in ‘*Hoe wordt Cetrotide gemengd en geïnjecteerd*’.
- U start op dag 1 van de behandelcyclus met een ander geneesmiddel. Na een paar dagen begint u met Cetrotide. (Zie de volgende rubriek ‘*Hoeveel gebruikt u?*’).

Hoeveel gebruikt u?

Injecteer de inhoud van 1 injectieflacon Cetrotide eenmaal per dag. Het geneesmiddel wordt bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip geïnjecteerd, met een tussenpoos van 24 uur tussen elke dosis.

U kunt ervoor kiezen elke ochtend **of** elke avond de injectie toe te dienen.

- Als u elke ochtend injecteert: begin met injecteren op dag 5 of 6 van de behandelcyclus. Op basis van de reactie van uw eierstokken kan uw arts beslissen om op een andere dag te beginnen. Uw arts zal u de exacte datum en het tijdstip noemen. U blijft het middel gebruiken tot en met de ochtend waarop uw eicellen worden afgenomen (ovulatie-inductie).

OF

- Als u elke avond injecteert: begin met injecteren op dag 5 van de behandelcyclus. Op basis van de reactie van uw eierstokken kan uw arts beslissen om op een andere dag te beginnen. Uw arts zal u de exacte datum en het tijdstip noemen. U blijft het middel gebruiken tot en met de avond die vooraf gaat aan de dag waarop de eicellen worden afgenomen (ovulatie-inductie).

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u onbedoeld meer van dit geneesmiddel injecteert dan de bedoeling is, heeft dit naar verwachting geen nadelige effecten. Het effect van het geneesmiddel zal langer aanhouden. Doorgaans zijn er geen specifieke maatregelen noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis bent vergeten, injecteert u deze alsnog zo snel mogelijk en bespreekt u dit met uw arts.
- Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties

- Warme, rode huid, jeuk (vaak in de lies of oksel), rode, jeukende huidverdikkingen (galbulten), loopneus, snelle of ongelijkmatige hartslag, zwelling van tong en keel, niezen, piepende ademhaling of ernstige ademhalingsmoeilijkheden, of duizeligheid. U heeft mogelijk een ernstige, levensbedreigende allergische reactie op het geneesmiddel. Dit komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 vrouwen treffen).

Als zich bij u een van de hierboven genoemde bijwerkingen voordoet, stop dan met het gebruik van Cetrotide en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS)

Dit kan het gevolg zijn van de andere geneesmiddelen die u gebruikt om uw eierstokken te stimuleren.

- Pijn in de onderbuik samen met misselijkheid of overgeven kunnen de symptomen zijn van OHSS. Dit kan erop duiden dat de eierstokken overmatig reageren op de behandeling en dat zich grote ovariumcysten hebben gevormd. Dit komt vaak voor (kan maximaal 1 op de 10 vrouwen treffen).
- Het OHSS kan ernstig worden met duidelijk vergrote eierstokken, verminderde urineproductie, gewichtstoename, ademhalingsmoeilijkheden of vocht in buik- of borstholte. Dit komt soms voor (kan maximaal 1 op de 100 vrouwen treffen).

Als zich bij u een van de hiervoor genoemde bijwerkingen voordoet, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen.

Overige bijwerkingen

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 vrouwen treffen):

- Milde en kortdurende huidirritatie kan optreden op de injectieplaats, zoals roodheid, jeuk of zwelling.

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 vrouwen treffen):

- Ziek voelen (misselijkheid)
- Hoofdpijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, de injectieflacon en de voorgevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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 product kan in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 30°C) gedurende maximaal drie maanden.

Na bereiding moet de oplossing onmiddellijk worden toegediend.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het witte poeder in de injectieflacon er anders uitziet. U mag de bereide oplossing in de injectieflacon niet gebruiken als hij niet helder en kleurloos is of als hij deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cetorelix. Elke injectieflacon bevat 0,25 mg cetorelix (als acetaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - In het poeder: mannitol
 - In het oplosmiddel: water voor injecties.

Hoe ziet Cetrotide eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cetrotide is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het witte poeder wordt geleverd in een glazen injectieflacon met rubberen stop. Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze oplossing in een voorgevulde spuit.

De injectieflacon met poeder bevat 0,25 mg cetorelix en de voorgevulde spuit bevat 1 ml oplosmiddel.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en 1 voorgevulde spuit of 7 injectieflacons en 7 voorgevulde spuiten (niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht).

De verpakking voor iedere injectieflacon bevat ook:

- Eén naald met een **geel** merkteken - om het steriele water in de injectieflacon te injecteren en om het bereide geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen.
- Eén naald met een **grijs** merkteken - om het geneesmiddel in de buik te injecteren.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Straße 250, D-64293 Darmstadt, Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

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

HOE WORDT CETROTIDE GEMENGD EN GEÏNJECTEERD?

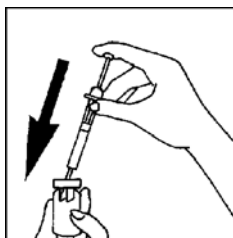
- Deze rubriek beschrijft hoe het poeder en het steriele water (oplosmiddel) gemengd moeten worden en hoe het geneesmiddel geïnjecteerd moet worden.
- Lees eerst de instructies volledig door, voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.
- Dit geneesmiddel is uitsluitend voor u bedoeld – voorkom dat iemand anders het gebruikt.
- Gebruik elke naald, injectieflacon en spuit slechts eenmaal.

Voordat u begint

1. **Dit geneesmiddel moet vóór injectie op kamertemperatuur zijn. Ongeveer 30 minuten vóór gebruik uit de koelkast nemen.**
2. **Was uw handen**
 - Het is belangrijk dat uw handen en alles wat u verder gebruikt, zo schoon mogelijk zijn.
3. **Leg op een schoon oppervlak alles gereed wat u nodig heeft:**
 - Eén injectieflacon met poeder
 - Eén voorgevulde spuit met steriel water (oplosmiddel)
 - Eén naald met een **geel** merkteken – om het steriele water in de injectieflacon te injecteren en om het bereide geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen
 - Eén naald met een **grijs** merkteken – om het geneesmiddel in de buik te injecteren
 - Twee alcoholgaasjes (niet bijgeleverd in de verpakking).

Het poeder en het water mengen om uw geneesmiddel te bereiden

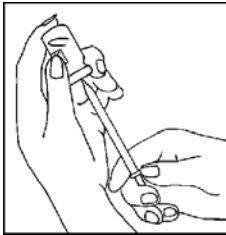
1. **Verwijder de dop van de injectieflacon**
 - Er zit een rubberen stop onder – laat deze in de injectieflacon zitten.
 - Reinig de aluminiumring en de rubberen stop met een alcoholgaasje.
2. **Het water uit de voorgevulde spuit toevoegen aan het poeder in de injectieflacon**
 - Haal de injectienaald met het **gele** merkteken uit de verpakking.
 - Neem de dop van de voorgevulde spuit en schroef de gele naald erop. Verwijder de dop van de naald.
 - Druk de gele naald door het midden van de rubberen stop van de injectieflacon.
 - Injecteer het water in de injectieflacon door langzaam op de zuiger van de spuit te drukken. Gebruik geen ander water.
 - Laat de spuit in de rubberen stop zitten.



3. **Het poeder en het water in de injectieflacon mengen**
 - Houd de spuit en de injectieflacon goed vast en beweeg deze zachtjes heen en weer om het poeder en het water te mengen. Na het mengen is de oplossing helder zonder deeltjes.
 - Niet schudden, hierdoor ontstaan luchtballen in het geneesmiddel.

4. De spuit opnieuw vullen met het geneesmiddel uit de injectieflacon

- Houd de injectieflacon ondersteboven. Trek dan de zuiger voorzichtig terug, om het geneesmiddel uit de injectieflacon in de spuit op te zuigen. Zorg ervoor dat u de zuiger met de zuigerstop niet helemaal uit de spuit trekt. Als u de zuiger met de zuigerstop per ongeluk uit de spuit heeft getrokken, gooi de dosis dan in elk geval weg omdat hij niet meer steriel is, en bereid een nieuwe dosis (begin weer bij stap 1).
- Als er oplossing achterblijft in de injectieflacon, trek dan de gele naald naar buiten tot het uiteinde van de naald zich net in de rubberen stop bevindt. Als u van de zijkant door de opening in de rubberen stop kijkt, kunt u de beweging van de naald en de vloeistof volgen.
- Zorg ervoor dat al het geneesmiddel uit de injectieflacon wordt opgezogen.

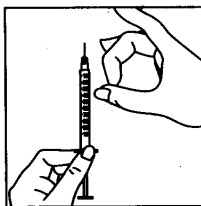


- Plaats de dop terug op de gele naald. Schroef de gele naald los van de spuit en leg de spuit weg.

De injectieplaats voorbereiden en het geneesmiddel injecteren

1. Luchtbellen verwijderen

- Haal de naald met het **grijze** merkteken uit de verpakking. Schroef de grijze naald op de spuit en verwijder de dop van de grijze naald.
- Houd de spuit met de grijze naald naar boven gericht en controleer of er luchtbellen in zitten.
- Eventuele luchtbellen worden verwijderd door zachtjes tegen de spuit te tikken tot alle luchtbellen zich bovenin bevinden – druk vervolgens langzaam op de zuiger tot alle luchtbellen zijn verdwenen.
- Raak de grijze naald niet aan en zorg dat de naald nergens mee in aanraking komt.

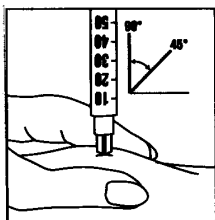


2. De injectieplaats reinigen

- Kies voor de injectie een plaats op de buik, bij voorkeur rond de navel. Huidirritatie wordt voorkomen door elke dag een andere injectieplaats te kiezen.
- Reinig de huid bij de injectieplaats met het tweede alcoholgaasje – maak een draaiende beweging.

3. De huid aanprikken

- Houd de spuit in één hand vast – zoals u een pen vasthoudt.
- Knijp met de andere hand de huid rondom de plaats waar u wilt injecteren zachtjes samen en houd de huidplooi stevig vast.
- Druk de grijze naald langzaam volledig in de huid onder een hoek van 45 tot 90 graden – laat dan de huidplooi los.



4. Het geneesmiddel injecteren

- Trek de zuiger van de spuit zachtjes terug. Als er bloed zichtbaar wordt, ga dan verder met stap 5 hieronder.
- Als er geen bloed zichtbaar wordt, druk dan de zuiger **langzaam** verder om het middel te injecteren.
- Wanneer de spuit leeg is, trekt u de grijze naald langzaam en onder dezelfde hoek terug uit de huid.
- Gebruik het tweede alcoholgaasje om zachtjes druk uit te oefenen op de plaats waar u zojuist heeft geïnjecteerd.

5. Als er bloed zichtbaar wordt:

- Trek de grijze naald langzaam en onder dezelfde hoek terug uit de huid
- Gebruik het tweede alcoholgaasje om zachtjes druk uit te oefenen op de plaats waar u zojuist de huid heeft aangeprikt
- Leeg de spuit in de gootsteen en ga verder met stap 6 hieronder
- Was uw handen en begin opnieuw met een nieuwe injectieflacon en voorgevulde spuit.

6. Afvoer

- Gebruik elke naald, injectieflacon en spuit slechts eenmaal.
- Plaats de dop terug over de naalden zodat ze veilig kunnen worden weggegooid.
- Vraag uw apotheker hoe u de gebruikte naalden, injectieflacons en spuiten veilig kunt afvoeren.