

Ceziboe 0,25 mg Infusionslösung in einer Fertigspritze



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceziboe 0,25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze mit 1 ml Lösung enthält 0,25 mg Cetrorelix (als Cetrorelixacetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln mit einem 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 Cetrorelix 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

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

Dosierung

Die erste Anwendung von Cetrorelix 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 Fertigspritze (0,25 mg Cetrorelix) 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 keinen relevanten Nutzen von Cetrorelix bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Cetrorelix 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.

Ceziboe 0,25 mg Infusionslösung in einer Fertigspritze



Verabreichung am Morgen

Die Behandlung mit Cetorelix 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 Cetorelix 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 Cetorelix-Behandlung kann bei nicht erfolgter Follikelreifung hinausgezögert werden, obwohl die klinischen Erfahrungen auf einem Beginn der Cetorelix-Behandlung am 5. oder 6. Tag der Stimulation basieren.

Verabreichung am Abend

Die Behandlung mit Cetorelix 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 Cetorelix 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 Cetorelix-Behandlung kann bei nicht erfolgter Follikelreifung hinausgezögert werden, obwohl die klinischen Erfahrungen auf einem Beginn der Cetorelix-Behandlung am 5. oder 6. Tag der Stimulation basieren.

4.3 Gegenanzeigen

Cetorelix 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 Cetorelix 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 Cetorelix im Rahmen einer wiederholten ovariellen Stimulation vor. Daher sollte Cetorelix in Wiederholungszyklen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verwendet werden.

Angeborene Fehlbildungen

Die Prävalenz angeborener Fehlbildungen nach Anwendung assistierter Reproduktionstechniken (ART) 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 Cetorelix behandelt wurden, deuten darauf hin, dass Cetorelix das Risiko für angeborene Fehlbildungen bei den Nachkommen nicht erhöht.



Ceziboe 0,25 mg Infusionslösung in einer Fertigspritze

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Cetrorelix 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

Cetrorelix 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 Cetrorelix 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 ($< 1/10.000$).

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Systemische allergische/ pseudoallergische Reaktionen einschließlich lebensbedrohender Anaphylaxie.
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	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).	Schweres OHSS (WHO Grad III)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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 200-Fache 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.

Ceziboe 0,25 mg Infusionslösung in einer Fertigspritze



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-Gesamtclearance 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 Absorptionsvorgänge an der Injektionsstelle hin.

Linearität

Eine lineare Plasma-Pharmakokinetik wird nach subkutanen Einzeldosen (0,25 mg bis 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

Mannitol (E421)
(S)-Milchsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2 \text{ }^\circ\text{C}$ - $8 \text{ }^\circ\text{C}$).

Das ungeöffnete Arzneimittel kann in der Originalverpackung bis zu drei Monate bei Raumtemperatur (nicht über $25 \text{ }^\circ\text{C}$) aufbewahrt werden.

Ceziboe 0,25 mg Infusionslösung in einer Fertigspritze



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Fertigspritze besteht aus:

Klarglaszylinder Typ I (1 ml) mit einer 27 G ½ Zoll-Nadel und mit einem Kolbenstopfen aus Brombutyl-Elastomer. Die Fertigspritze hat eine weiße Kolbenstange und ein automatisches Sicherheitssystem.

1 Fertigspritze, die mit Sicherheitsvorrichtungen versehen ist, verpackt in 1 Blister. 1 Blister wird zusammen mit 1 Alkoholtupfer in einem Karton verpackt.

Mehrfachpackung mit 7 Fertigspritzen, die mit Sicherheitsvorrichtungen versehen sind.
Die Mehrfachpackung enthält 7 Einzelpackungen mit jeweils 1 Fertigspritze und 1 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.

Die subkutane Injektion wird auf die gleiche Weise wie mit einer klassischen Spritze verabreicht. Bei Spritzen mit Sicherheitsvorrichtungssystem muss die Nadel vom Anwender und allen anderen Anwesenden weggerichtet sein. Das Sicherheitssystem wird durch festen Druck auf die Kolbenstange aktiviert. Die Schutzhülse deckt die Nadel automatisch ab und erzeugt ein hörbares Klicken, das die Aktivierung der Vorrichtung bestätigt. Sofort muss die Spritze entsorgt werden, indem sie in den nächstgelegenen Behälter für scharfe Gegenstände geworfen wird (die Nadel muss hinein). Der Behälterdeckel muss fest verschlossen und der Behälter außerhalb der Reichweite von Kindern platziert werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sun-pharmaceuticals.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205090.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.05.2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V01-00