

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceziboe 0,25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 1 ml oplossing bevat 0,25 mg cetorelix (als acetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Een heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes met een pH-waarde van 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 cetorelix 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

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

##### Dosering

De eerste toediening van cetorelix 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 spuit (0,25 mg cetorelix) dient eenmaal daags te worden toegediend, met intervallen van 24 uur, ofwel 's morgens ofwel 's avonds. 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 cetorelix bij oudere patiënten.

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van cetorelix bij pediatrische patiënten.

#### Wijze van toediening

Cetorelix 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 cetorelix dient te beginnen op de 5<sup>e</sup> of 6<sup>e</sup> 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 cetorelix 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 cetorelix kan worden uitgesteld bij afwezigheid van folliculaire groei, hoewel de klinische ervaring is gebaseerd op de start van cetorelix op de 5<sup>e</sup> of 6<sup>e</sup> dag van de stimulatie.

#### Toediening 's avonds

Behandeling met cetorelix dient te beginnen op de 5<sup>e</sup> 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 cetorelix 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 cetorelix kan worden uitgesteld bij afwezigheid van folliculaire groei, hoewel de klinische ervaring is gebaseerd op de start van cetorelix op de 5<sup>e</sup> of 6<sup>e</sup> dag van de stimulatie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Cetorelix 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 cetorelix 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

Cetrorelix 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**

Cetrorelix 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 cetrorelix 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 ( $< 1/10.000$ ).

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Vaak	Soms
Imuunsysteemaandoeningen		Systemische (pseudo-) allergische reacties, waaronder levensbedreigende anafylaxie.
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid
Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen	Licht tot matig OHSS (WHO graad I of II) kan voorkomen, wat een intrinsiek risico is van de stimulatieprocedure (zie rubriek 4.4).	Ernstig OHSS (WHO graad III)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **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.

Bij een dosering van 0,25 mg per injectie wordt het effect van cetrorelix gehandhaafd door elke 24 uur een injectie toe te dienen.

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**

Mannitol (E421)  
Water voor injecties  
S-melkzuur

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Het ongeopende geneesmiddel kan in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 25°C) gedurende maximaal drie maanden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De presentatie van de voorgevulde spuit bestaat uit:

Type I helder glazen vat (1 ml) met een 27 G ½ inch naald en een broombutyl elastomeren plunjerstop. De spuit heeft een witte plunjer staaf en een automatisch beschermingsmechanisme.

1 voorgevulde spuit met beschermingsmechanisme is verpakt in 1 blister. 1 blister samen met 1 alcoholgaasje is verpakt in een doos.

Multiverpakkingen met 7 voorgevulde spuiten met beschermingsmechanismen zijn verpakt in 7 blisters. 7 blisters samen met 7 alcoholgaasjes zijn verpakt in 7 losse doosjes en gezamenlijk in een multiverpakking geplaatst.

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.

De subcutane injectie wordt op dezelfde manier toegediend als met een klassieke spuit. Voor spuiten met een beschermingsmechanisme moet de naald van de gebruiker af worden gericht en van eenieder die aanwezig is. Het beschermingsmechanisme wordt geactiveerd door stevig op de plunjer staaf te drukken. De beschermhuls bedekt automatisch de naald en produceert een hoorbare klik welke de activatie van het systeem bevestigt. De spuit dient meteen te worden verwijderd door het in de dichtstbijzijnde en voor scherpe voorwerpen bestemde afvalcontainer te deponeren (met de naald naar binnen). Het deksel van de afvalcontainer dient goed gesloten te worden en de afvalcontainer dient buiten het bereik van kinderen te worden geplaatst.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

RVG 125857

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 20 september 2021