

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cetrotide 0,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 0,25 mg di cetrorelix (come acetato).

Dopo ricostituzione con il solvente fornito, ogni mL di soluzione contiene 0,25 mg di cetrorelix.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: liofilizzato bianco

Aspetto del solvente: soluzione limpida e incolore

Il pH della soluzione ricostituita è 4,0-6,0.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Prevenzione dell'ovulazione prematura in pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata seguita da prelievo degli ovociti e da tecniche di riproduzione assistita.

Negli studi clinici Cetrotide è stato usato con gonadotropina umana della menopausa (HMG), tuttavia una limitata esperienza con ormone follicolo-stimolante (FSH) ricombinante ha suggerito una efficacia simile.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Cetrotide deve essere prescritto esclusivamente da uno specialista con esperienza nel settore.

#### Posologia

La prima somministrazione di Cetrotide deve essere effettuata sotto la supervisione del medico e in condizioni tali da permettere l'immediato trattamento di eventuali reazioni allergiche/pseudo-allergiche (comprendenti reazioni anafilattiche che mettono in pericolo di vita). Le successive somministrazioni potranno essere eseguite dalla paziente stessa dopo averla informata dei segni e dei sintomi che possono indicare reazioni di ipersensibilità, delle conseguenze di tali reazioni e della necessità di un intervento medico immediato qualora esse si presentino.

Il contenuto di un flaconcino (0,25 mg di cetrorelix) deve essere somministrato una volta al giorno, ad intervalli di 24 h, o al mattino o alla sera. Dopo la prima somministrazione, si raccomanda di tenere sotto osservazione medica la paziente per 30 minuti in modo da assicurare che non si manifestino reazioni allergiche/pseudo-allergiche in seguito all'iniezione.

#### *Anziani*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Cetrotide nella popolazione anziana.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Cetrotide nella popolazione pediatrica.

### Modo di somministrazione

Cetrotide va somministrato per iniezione sottocutanea a livello dei quadranti inferiori dell'addome.

Le reazioni della sede di iniezione possono essere ridotte alternando a rotazione le sedi di iniezione, dilazionando le iniezioni nella stessa sede e iniettando il medicinale a bassa velocità, in modo da facilitarne il progressivo assorbimento.

#### *Somministrazione mattutina*

Il trattamento con Cetrotide deve essere iniziato nella 5a o 6a giornata della stimolazione ovarica con gonadotropine urinarie o ricombinanti (da circa 96 a 120 ore dopo l'inizio della stimolazione ovarica) e deve proseguire per tutto il periodo di trattamento gonadotropinico compreso il giorno dell'induzione dell'ovulazione.

Il giorno in cui iniziare Cetrotide è in funzione della risposta ovarica, cioè in funzione del numero e della dimensione dei follicoli in crescita e/o della quantità di estradiolo circolante. In assenza di crescita follicolare, l'inizio del trattamento con Cetrotide può essere posticipato, benché l'esperienza clinica sia basata sull'inizio del trattamento con Cetrotide al giorno 5 o 6 di stimolazione.

#### *Somministrazione serale*

Il trattamento con Cetrotide deve essere iniziato nella 5a giornata della stimolazione ovarica con gonadotropine urinarie o ricombinanti (da circa 96 a 108 ore dopo l'inizio della stimolazione ovarica) e deve proseguire per tutto il periodo di trattamento fino alla sera precedente il giorno dell'induzione dell'ovulazione.

Il giorno in cui iniziare Cetrotide è in funzione della risposta ovarica, cioè in funzione del numero e della dimensione dei follicoli in crescita e/o della quantità di estradiolo circolante. In assenza di crescita follicolare, l'inizio del trattamento con Cetrotide può essere posticipato, benché l'esperienza clinica sia basata sull'inizio del trattamento con Cetrotide al giorno 5 o 6 di stimolazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Cetrotide non deve essere usato in presenza di una qualsiasi delle condizioni sotto elencate:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad analoghi strutturali dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), agli ormoni peptidici estrinseci o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Durante la gravidanza e l'allattamento.
- Pazienti con insufficienza renale severa.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Condizioni allergiche

Con la prima dose sono stati segnalati casi di reazioni allergiche/pseudo-allergiche, incluse reazioni anafilattiche che mettono in pericolo di vita (vedere paragrafo 4.8).

Particolare attenzione deve essere posta in donne che presentano segni e sintomi di condizioni allergiche o storia nota di predisposizione alle allergie. Il trattamento con Cetrotide non è consigliato in donne in condizioni allergiche severe.

#### Sindrome da iperstimolazione ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Durante o dopo stimolazione ovarica può presentarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica. Questa eventualità deve essere considerata come un rischio intrinseco alle tecniche di stimolazione con gonadotropine.

La OHSS deve essere trattata sintomaticamente, cioè con riposo, con trattamento di elettroliti/colloidi per via endovenosa e terapia con eparina.

Deve essere realizzata una fase di supporto luteinico secondo le procedure dei centri medici della riproduzione.

#### Procedura di stimolazione ovarica ripetuta

Esiste finora una limitata esperienza sulla somministrazione di cetrorelix durante una procedura di stimolazione ovarica ripetuta. Perciò cetrorelix deve essere usato in cicli ripetuti solo dopo una attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

#### Anomalie congenite

La prevalenza di anomalie congenite dopo l'uso di tecniche di riproduzione assistita (*assisted reproductive technologies*, ART) con o senza antagonisti del GnRH potrebbe essere leggermente maggiore in confronto a quanto osservato dopo un concepimento spontaneo, ma non è noto se ciò sia dovuto a fattori legati all'infertilità di coppia o alle procedure ART. I dati limitati degli studi clinici di *follow-up*, condotti in 316 neonati di donne alle quali era stato somministrato cetrorelix per il trattamento dell'infertilità, suggeriscono che cetrorelix non aumenta il rischio di anomalie congenite nella progenie.

#### Insufficienza epatica

Cetrorelix non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica, pertanto occorre prestare cautela.

#### Insufficienza renale

Cetrorelix non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale, pertanto occorre prestare cautela. Cetrorelix è controindicato in pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.3).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Con cetrorelix non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacologica. Studi *in vitro* hanno mostrato che sono improbabili interazioni con medicinali metabolizzati dal citocromo P450 o glucuronidati o coniugati per qualunque altra via. Tuttavia, la possibilità di interazioni con gonadotropine o medicinali che possono indurre liberazione di istamina in soggetti sensibili non può essere completamente esclusa.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza e allattamento

Cetrorelix non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### Fertilità

Studi sperimentali su animali indicano che cetrorelix esercita un'influenza dose-dipendente sulla fertilità, sull'attività riproduttiva e sulla gravidanza. Quando il medicinale è stato somministrato nel periodo sensibile della gestazione non sono stati riscontrati effetti teratogeni.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Cetrorelix non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate più comunemente sono le reazioni locali della sede di iniezione, quali eritema, edema e prurito, generalmente di natura transitoria e di intensità lieve. Negli studi clinici, tali effetti sono stati osservati con una frequenza del 9,4% in seguito a iniezioni multiple di Cetrorelix 0,25 mg.

La sindrome da OHSS da lieve a moderata (grado I o II dell'OMS) è stata osservata comunemente e deve essere considerata come un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Al contrario, la OHSS di grado severo rimane un evento non comune.

Sono stati osservati casi non comuni di reazioni di ipersensibilità, comprendenti reazioni pseudo-allergiche/anafilattoidi.

#### Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate di seguito sono classificate in base alla frequenza di comparsa: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Non comune: Reazioni allergiche/pseudo-allergiche sistemiche, comprendenti reazioni anafilattiche che mettono in pericolo di vita.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Non comune: Cefalea

#### *Patologie gastrointestinali*

Non comune: Nausea

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Comune: Può verificarsi una OHSS da lieve a moderata (grado I o II dell'OMS), che rappresenta un rischio intrinseco della procedura di stimolazione (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: OHSS di grado severo (grado III dell'OMS)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Reazioni locali nella sede d'iniezione, quali eritema, edema e prurito.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Nell'uomo un sovradosaggio può portare ad un allungamento della durata d'azione ma è improbabile che si associ ad effetti tossici acuti.

In esperimenti di tossicità acuta su roditori sono stati osservati sintomi tossici aspecifici dopo somministrazione intraperitoneale di cetorelix in dosi più di 200 volte superiori a quelle farmacologicamente efficaci per iniezione sottocutanea.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, codice ATC: H01CC02

#### Meccanismo d'azione

Il cetorelix è un antagonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Il LHRH si lega ai recettori di membrana delle cellule ipofisarie. Il cetorelix compete col legame dell'LHRH endogeno coi recettori LHRH. Grazie a questo meccanismo d'azione il cetorelix controlla la secrezione delle gonadotropine (LH e FSH).

Il cetorelix inibisce la secrezione ipofisaria di LH e FSH con meccanismo dose-dipendente. L'inizio della soppressione è praticamente immediato e questa si mantiene inalterata sotto trattamento continuo, senza effetto iniziale di stimolazione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Nella donna il cetorelix ritarda il picco dell'LH e conseguentemente l'ovulazione. Nelle donne sottoposte a stimolazione ovarica la durata d'azione del cetorelix è dose-dipendente. L'effetto del cetorelix viene mantenuto con ripetute iniezioni ogni 24 ore a una dose di 0,25 mg.

Sia negli animali che nell'uomo gli effetti ormono-antagonisti del cetorelix erano totalmente reversibili dopo la sospensione del trattamento.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta del cetorelix dopo somministrazione sottocutanea è di circa 85%.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione ( $V_d$ ) è  $1,1 \text{ L} \times \text{kg}^{-1}$ .

#### Eliminazione

La clearance plasmatica totale e la clearance renale sono, rispettivamente,  $1,2 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$  e  $0,1 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ .

Le emivite terminali medie dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea sono, rispettivamente, di circa 12 h e 30 h, dimostrando l'effetto dei processi di assorbimento a livello della sede d'iniezione.

#### Linearità

La somministrazione sottocutanea di una dose singola (da 0,25 mg a 3 mg di cetorelix), così come le somministrazioni quotidiane per più di 14 giorni mostrano cinetiche lineari.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Negli studi sperimentali sulla tossicità acuta, subacuta o cronica nel topo e nel cane, non è stata riscontrata alcuna tossicità su organi bersaglio per somministrazione sottocutanea di cetorelix. Non sono stati rilevati segni di irritazione locale o di incompatibilità riferibili al medicinale dopo iniezione endovenosa, endoarteriosa e paravenosa nel cane, pur avendo somministrato il cetorelix in dosi decisamente superiori a quelle stabilite per uso clinico nell'uomo.

Cetorelix non ha dimostrato alcuna attività mutagenica o clastogenica potenziale in studi sulla mutazione genica e cromosomica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Mannitolo

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## 6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 2 anni

Dopo la ricostituzione: usare immediatamente

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare e non tenere vicino al compartimento congelatore o a buste refrigeranti.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale chiuso può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (non superiore a 30°C) per un massimo di tre mesi.

Questo medicinale deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'iniezione. Deve essere prelevato dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Polvere

Flaconcini da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura in alluminio flip-off.

1 flaconcino contiene 0,25 mg di cetorelix.

### Solvente

Siringa preriempita (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma bromobutilica siliconata) e capsula di chiusura (polipropilene e gomma di butadiene stirene).

1 siringa preriempita contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

### Confezioni

1 flaconcino e 1 siringa preriempita o 7 flaconcini e 7 siringhe preriempite.

Inoltre la confezione contiene, per ciascun flaconcino:

1 ago per iniezione (20 gauge)

1 ago per iniezione ipodermica (27 gauge)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'iniezione. Deve essere prelevato dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso.

Cetrotide deve essere ricostituito solo con l'annesso solvente agitando delicatamente il flaconcino. Evitare movimenti violenti che possano portare alla formazione di bolle.

La soluzione ricostituita è limpida e priva di particelle. Non utilizzare se la soluzione contiene particelle o non è limpida.

L'intero contenuto del flaconcino deve essere aspirato per assicurare il rilascio alla paziente di una dose di almeno 0,23 mg di cetorelix.

La soluzione deve essere usata subito dopo la ricostituzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 aprile 1999  
Data del rinnovo più recente: 13 aprile 2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{GG/MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).