

Cetrotide[®]

M R F

Merck

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 0,25 mg
(vitt frystorkat pulver och klar, färglös vätska)

LHRH-Antagonist

Aktiv substans:

Cetrorelix

ATC-kod:

H01CC02

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

exten är baserad på produktresumé: 07/2019

Indikationer

Förebyggande av för tidig ägglossning hos patienter som genomgår styrd ovulationsstimulering följt av ägguttagning och assisterad reproduktionsteknik.

I kliniska prövningar användes Cetrotide tillsammans med humant menopaus gonadotropin (HMG), begränsad erfarenhet med rekombinant follikelstimulerande hormon (FSH) tyder emellertid på likartad effekt.

Kontraindikationer

Cetrorelix får inte användas vid förekomst av något av nedan listade tillstånd:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot strukturella analoger till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH), exogena peptidhormoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Under graviditet och amning.
- Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Dosering

Cetrotide ska endast förskrivas av specialist inom området.

Dosering

Den första injektionen av Cetrotide bör ske under övervakning av en läkare och med omedelbar tillgång till utrustning för behandling av en eventuell allergisk/pseudoallergisk reaktion (inklusive livshotande anafylaxi). De efterföljande injektionerna kan administreras av patienten själv, om patienten är medveten om de tecken och symtom som kan indikera överkänslighetsreaktion, konsekvenserna av en sådan reaktion och nödvändigheten av ett omedelbart medicinskt ingripande.

Innehållet i 1 injektionsflaska (0,25 mg cetorelix) administreras en gång per dygn med 24 timmars intervall, antingen på morgonen eller på kvällen. För att försäkra sig om att ingen allergisk/pseudoallergisk reaktion uppkommer är det tillrådligt att patienten står under medicinsk övervakning under 30 minuter efter den första injektionen.

Äldre

Det finns ingen relevant användning av Cetrotide hos äldre.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Cetrotide för en pediatrik population.

Administreringsätt

Cetrotide administreras genom subkutan injektion i nedre bukväggen.

Reaktioner vid injektionsstället kan minimeras genom att injektionsstället varieras, genom att fördröja användningen av samma injektionsställe och genom att läkemedlet injiceras långsamt så att successiv absorption av läkemedlet underlättas.

Administrering på morgonen

Behandling med Cetrotide ska inledas dag 5 eller dag 6 av ovulationsstimulering (ungefär 96 till 120 timmar efter påbörjad ovulationsstimulering) med urinbaserade eller rekombinanta gonadotropiner och pågå under hela gonadotropinbehandlingen, till och med den dag då ovulation induceras.

Startdag av Cetrotide-behandling är beroende på det ovariella svaret, dvs antalet och storleken på växande folliklar och/eller mängden cirkulerande estradiol. Starten av Cetrotide-behandling kan bli senarelagd om follikeltillväxten uteblir, men den kliniska erfarenheten med Cetrotide baseras på att Cetrotide insatts på dag 5 eller dag 6 av stimuleringen.

Administrering på kvällen

Behandling med Cetrotide ska inledas dag 5 av ovulationsstimulering (ungefär 96 till 108 timmar efter påbörjad ovulationsstimulering) med urinbaserade eller rekombinanta gonadotropiner och pågå under hela gonadotropinbehandlingen, till och med kvällen före den dag då ovulation induceras.

Startdag av Cetrotide-behandling är beroende på det ovariella svaret, dvs antalet och storleken på växande folliklar och/eller mängden cirkulerande estradiol. Starten av Cetrotide-behandling kan bli senarelagd om follikeltillväxten uteblir, men den kliniska erfarenheten med Cetrotide baseras på att Cetrotide insatts på dag 5 eller dag 6 av stimuleringen.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Allergiska tillstånd

Fall av allergisk/pseudoallergisk reaktion inklusive livshotande anafylaxi vid första dosen har rapporterats (se avsnitt Biverkningar).

Speciell försiktighet bör iakttas för kvinnor med tecken och symtom på en pågående allergisk reaktion eller med allergi i anamnesen. Behandling med Cetrotide avråds för kvinnor med svår allergi.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Under eller efter ovulationsstimulering kan ett ovariellt hyperstimuleringsyndrom uppträda. Detta måste betraktas som en inneboende risk förknippad med ovulationsstimulering med gonadotropiner.

OHSS ska behandlas symtomatiskt, t.ex. med vila, intravenösa elektrolyter/kolloider och med heparin.

Lutealfasstöd bör ges i enlighet med den praxis som tillämpas vid fertilitetskliniken.

Upprepad ovulationsstimulering

Hittills föreligger begränsad erfarenhet av behandling med cetorelix vid upprepad ovulationsstimulering.

Därför ska cetorelix endast ges vid upprepade cykler efter noggrann nytta/risk-utvärdering.

Medfödda anomalier

Prevalensen av medfödda anomalier efter användning av assisterad reproduktionsteknologi (ART) med eller utan GnRH-antagonister kan vara något högre än efter spontan befruktning även om det är oklart huruvida detta beror på faktorer som hänger samman med parets infertilitet eller ART-procedureerna. Begränsade data från kliniska uppföljningsstudier på 316 nyfödda barn till kvinnor som givits cetorelix för infertilitetsbehandling tyder på att cetorelix inte ökar risken för medfödda anomalier hos avkomman.

Nedsatt leverfunktion

Cetorelix har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och försiktighet är därför motiverat.

Nedsatt njurfunktion

Cetorelix har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och försiktighet är därför motiverat.

Cetorelix är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Interaktioner

Inga formella studier av läkemedelsinteraktioner har utförts med cetorelix. *In vitro* undersökningar har visat att det inte är sannolikt med interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 eller via glukoronidering eller konjugering på annat sätt. Eventuella interaktioner med gonadotropiner eller läkemedel som kan framkalla histaminfrisättning hos känsliga individer kan dock inte helt uteslutas.

Graviditet

Kategori C.

Cetrotide ska inte användas under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Amning

Grupp IVa.

Cetrotide ska inte användas under amning (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Djurstudier tyder på att cetorelix har en dosrelaterad inverkan på fertilitet, reproduktionsförmåga och graviditet. Inga teratogena effekter uppträdde vid administrering av läkemedlet under den känsliga gestationsfasen.

Trafik

Cetrotide har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är lokala reaktioner vid injektionsstället som erytem, svullnad och klåda, som vanligen är övergående och lindriga. I kliniska prövningar observerades dessa biverkningar med en frekvens om 9,4 % efter upprepade injektioner av Cetrotide 0,25 mg.

Milt till måttligt OHSS (WHO grad I eller II) har rapporterats som vanligt förekommande och ska betraktas som en inneboende risk vid stimuleringsbehandling. Däremot är allvarligt OHSS mindre vanligt.

Mindre vanliga fall av överkänslighetsreaktioner, inklusive pseudoallergiska/anafylaktoida reaktioner, har rapporterats.

Förteckning över biverkningar

Nedan rapporterade biverkningar är klassificerade efter förekomst enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet

Mindre vanliga:

Systemiska
allergiska/pseudoallergiska
reaktioner inklusive livshotande
anafylaxi

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga:

Huvudvärk

Magtarmkanalen

Mindre vanliga:

Illamående

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga:

Milt till måttligt OHSS (WHO grad I eller II) kan förekomma, vilket är en inneboende risk vid stimuleringsbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Mindre vanliga:

Allvarligt OHSS (WHO grad III)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga:

Lokala reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem, svullnad och klåda)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoser till människa kan leda till förlängd effekt. Det är dock osannolikt att överdoser skulle ge några akuta toxiska effekter.

I studier av akut toxicitet på råttor observerades ickespecifika toxiska symtom efter intraperitoneal administrering av cetorelixdoser som var 200 ggr så stora som den farmakologiskt effektiva dosen efter subkutan administrering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Cetorelix är en LHRH-antagonist (*lutening hormone releasing hormone*). LHRH binds till hypofyscellers membranreceptorer. Cetorelix konkurrerar med endogent LHRH om bindningen till dessa receptorer. Därigenom styr cetorelix insöndringen av gonadotropiner (LH och FSH).

Cetorelix ger en dosberoende hämning av insöndringen av LH och FSH från hypofysen. Den hämmande effekten inträder praktiskt taget omedelbart och underhålls genom kontinuerlig behandling, utan någon initial stimulerande effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos kvinnor fördröjer cetorelix LH-processen och följaktligen ovulation. Cetorelix effektduration är dosberoende hos kvinnor som genomgår ovulationsstimulering. Vid dosering med 0,25 mg upprätthålls effekten med upprepade injektioner var 24:e timma.

Såväl hos djur som hos människor är cetorelix hormonantagonistiska effekter helt reversibla efter avslutad behandling.

Farmakokinetik

Absorption

Cetorelix absoluta biotillgänglighet efter subkutan administrering är ca 85 %.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d) är $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$.

Eliminering

Total plasmaclearance och renalt clearance är $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ respektive $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Den genomsnittliga terminala halveringstiden efter intravenös och subkutan administrering är ca 12 respektive 30 timmar, vilket visar effekten av absorptionsprocessen vid injektionsstället.

Linjäritet

Subkutan administrering av enstaka doser (0,25 mg-3 mg cetorelix) och även dagliga doser under 14 dagar visar på linjär kinetik.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Vid akuta, subakuta och kroniska toxicitetsstudier på råttor och hundar observerades ingen toxicitet i målorgan efter subkutan administrering av cetorelix. Inga tecken på läkemedelsrelaterad lokal irritation eller inkompatibilitet noterades hos hundar efter intravenös, intraarteriell och paravenös injektion av cetorelix i doser som var markant större än den kliniska dos som ges till människor.

I mutationsanalyser av gener och kromosomer uppvisade cetorelix ingen mutagen eller klastogen potential.

Innehåll

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,25 mg cetorelix (som acetat). Hjälppämne: manitol.

Vätska: Vatten för injektionsvätskor.

Efter spädning med medföljande vätska innehåller varje ml av injektionsvätskan 0,25 mg cetorelix.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom medföljande vätska.

Miljöpåverkan

Cetorelix

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

Efter beredning: används omedelbart.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas eller placeras bredvid frysfacket eller en kylklamp.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnat läkemedel kan förvaras i originalförpackningen vid rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 3 månader.

Läkemedlet måste nå rumstemperatur före injektion. Det ska tas ut ur kylskåp cirka 30 minuter före användning.

Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Läkemedlet måste nå rumstemperatur före injektion. Det ska tas ut ur kylskåp cirka 30 minuter före användning.

Cetrotide ska endast lösas i medföljande vätska och med en mjuk, roterande rörelse. Kraftig omskakning, så att bubblor bildas, ska undvikas.

Den beredda lösningen är klar och utan partiklar. Använd inte lösningen om den innehåller partiklar eller inte är klar.

Allt innehåll ska dras upp ur injektionsflaskan för att garantera att patienten får en dos på minst 0,23 mg cetorelix.

Använd lösningen omedelbart efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Den beredda lösningens pH är 4,0 - 6,0.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 0,25 mg (vitt frystorkat pulver och klar, färglös vätska)

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 393:46, F

7 styck injektionsflaska och förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 0,25 mg