

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceziboe 0,25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s objemem roztoku jeden ml obsahuje cetorelixum 0,25 mg (jako cetorelixu acetat).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic s pH od 4,0 do 6,0.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence předčasné ovulace u pacientek podstupujících kontrolovanou ovariální stimulaci, následovanou odběrem oocytů a technikami asistované reprodukce.

V klinických studiích byl cetorelix používán v kombinaci s humánním menopauzálním gonadotropinem (hMG). Omezené zkušenosti s kombinací s rekombinantním folikulostimulačním hormonem (FSH) však svědčí o podobné účinnosti.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Cetorelix má předepisovat pouze odborný lékař se zkušenostmi v této oblasti.

##### Dávkování

První podání cetorelixu má být provedeno pod dohledem lékaře a v podmínkách, kdy je okamžitě dostupná léčba případných alergických/pseudoalergických reakcí (včetně život ohrožující anafylaxe). Další injekce si pacientka může podávat sama, pokud je poučena o známkách a příznacích, které mohou nasvědčovat hypersenzitivě, o důsledcích takové reakce a nutnosti okamžitého lékařského zásahu.

Obsah 1 injekční lahvičky (0,25 mg cetorelixu) se má podávat jednou denně, ve 24hodinových intervalech, buď ráno, nebo večer. Po prvním podání se doporučuje, aby pacientka zůstala pod lékařským dohledem po dobu 30 minut k vyloučení alergické/pseudo-alergické reakce na injekci.

##### *Starší pacientky*

Použití cetorelixu u geriatrické populace není relevantní.

##### *Pediatrická populace*

Použití cetorelixu u pediatrické populace není relevantní.

##### Způsob podání

Cetrorelix se podává subkutánní injekcí do spodní části břišní stěny.

Reakce v místě vpichu se dají minimalizovat střídáním místa vpichu, čímž se oddálí podání injekce do stejného místa, a pomalým podáním léčivého přípravku k usnadnění jeho progresivní absorpce.

#### *Ranní podávání*

Léčba cetrorelixem se má zahájit 5. nebo 6. den ovariální stimulace (přibližně 96 až 120 hodin po začátku ovariální stimulace) urinárními nebo rekombinantními gonadotropiny a má pokračovat po dobu podávání gonadotropinů, včetně dne, v němž se provede indukce ovulace.

Počáteční den podání cetrorelixu závisí na ovariální odpovědi, např. podle počtu a velikosti rostoucích folikulů a/nebo množství cirkulujícího estradiolu. Přestože je klinická zkušenost založena na zahájení podávání cetrorelixu od 5. nebo 6. dne stimulace, může být podávání cetrorelixu zahájeno později, pokud nedošlo k růstu folikulů.

#### *Večerní podávání*

Léčba cetrorelixem se má zahájit 5. den ovariální stimulace (přibližně 96 až 108 hodin po začátku ovariální stimulace) urinárními nebo rekombinantními gonadotropiny a má pokračovat po dobu podávání gonadotropinů, až do předvečera dne, v němž bude provedena indukce ovulace.

Počáteční den podání cetrorelixu závisí na ovariální odpovědi, např. podle počtu a velikosti rostoucích folikulů a/nebo množství cirkulujícího estradiolu. Přestože je klinická zkušenost založena na zahájení podávání cetrorelixu od 5. nebo 6. dne stimulace, může být podávání cetrorelixu zahájeno později, pokud nedošlo k růstu folikulů.

### **4.3 Kontraindikace**

Cetrorelix nesmí být používán, pokud se vyskytují jakékoli stavy uvedené níže:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo strukturální analogy hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), exogenní peptidové hormony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- během těhotenství a v období kojení
- pacientky s těžkou poruchou funkce ledvin.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Alergické stavy

Při podání první dávky byly hlášeny případy alergické/pseudoalergické reakce, včetně život ohrožující anafylaxe (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je třeba u žen se známkami a příznaky aktivních alergických stavů nebo alergické predispozice v anamnéze. Léčba cetrorelixem se nedoporučuje u žen s vážnými alergickými stavy.

#### Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS)

Během ovariální stimulace nebo po ní se může vyskytnout ovariální hyperstimulační syndrom. Tuto příhodu je nutno považovat za riziko vlastní stimulační procedury prováděné gonadotropiny.

OHSS se má léčit symptomaticky, např. klidem na lůžku, intravenózní aplikací elektrolytů/koloidů a terapií heparinem.

Podpora luteální fáze má být prováděna způsobem odpovídajícím praxi příslušného pracoviště asistované reprodukce.

#### Opakovaná procedura ovariální stimulace

S aplikací cetrorelixu k opakované ovariální stimulaci jsou dosud jen omezené zkušenosti. V opakovaných cyklech se proto má cetrorelix aplikovat pouze po pečlivém zvážení poměru mezi prospěšností a rizikem.

#### Vrozené vady

Prevalence vrozených vad po použití technik asistované reprodukce (ART) s antagonisty GnRH nebo

bez nich může být mírně vyšší než po spontánních otěhotněních, ačkoli není jasné, zda to souvisí s faktory neplodnosti páru nebo postupy ART. Omezené údaje z klinických prodloužených studií u 316 novorozenců žen, kterým byl podáván cetorelix pro léčbu neplodnosti, naznačují, že cetorelix nezvyšuje riziko vrozených vad u potomků.

#### Porucha funkce jater

Cetorelix nebyl hodnocen u pacientek s poruchou funkce jater a je proto nutná opatrnost.

#### Porucha funkce ledvin

Cetorelix nebyl hodnocen u pacientek s poruchou funkce ledvin a je proto nutná opatrnost. Cetorelix je kontraindikován u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí s cetorelixem. Výzkumy *in vitro* ukázaly, že nejsou pravděpodobné interakce s léčivými přípravky metabolizovanými cytochromem P450 ani s léčivými přípravky podléhajícími glukuronidaci nebo jinému druhu konjugace. Možnost interakcí s gonadotropiny nebo léčivými přípravky, které mohou vyvolat uvolňování histaminu u citlivých jedinců, však nelze zcela vyloučit.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství a kojení

Cetorelix není určen k použití v období těhotenství a kojení (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly, že cetorelix má na dávce závislý vliv na fertilitu, celkovou reprodukční schopnost a těhotenství. Při podávání cetorelixu v citlivé fázi gestace se nevyskytly teratogenní účinky.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Cetorelix SUN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou reakce v místě vpichu, jako je erytém, otok a svědění, které jsou obvykle přechodné a mírné intenzity. V klinických studiích byly tyto účinky pozorovány po opakovaném podání cetorelixu 0,25 mg s frekvencí 9,4 %.

Často byl hlášen mírný až středně závažný OHSS (WHO stupeň I nebo II), který se má považovat za vlastní riziko stimulační procedury. Naopak závažný syndrom OHSS je méně častý.

Byly hlášeny méně časté případy hypersenzitivních reakcí včetně pseudoalergických/anafylaktoidních reakcí.

#### Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uváděné níže jsou seřazeny podle frekvence výskytu následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému		Systémové alergické/pseudoalergické reakce, včetně život ohrožující anafylaxe

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy		Nauzea
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Může se vyskytnout mírný až středně závažný OHSS (WHO stupeň I nebo II), což je vlastní riziko stimulační procedury (viz bod 4.4).	Závažný OHSS (WHO stupeň III).
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Lokální reakce v místě vpichu (např. erytém, otok a svědění).	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Předávkování může u lidí vést k prodloužení účinku, avšak není pravděpodobné, že by bylo spojeno s akutními toxickými účinky.

Po intraperitoneálním podání cetrotrelixu v dávkách, jež byly více než 200násobkem dávky, která je farmakologicky účinná po subkutánním podání, byly ve studiích akutní toxicity na hlodavcích pozorovány symptomy nespecifické toxicity.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonistá gonadotropin uvolňujícího hormonu, ATC kód: H01CC02.

#### Mechanismus účinku

Cetrotrelix je antagonistá hormonu uvolňujícího gonadotropiny (luteinising hormone releasing hormone, LHRH). LHRH se váže na membránové receptory buněk hypofýzy. Cetrotrelix soutěží o obsazení těchto receptorů s endogenním LHRH. Tímto mechanismem účinku cetrotrelix kontroluje sekreci gonadotropinů (LH a FSH).

Cetrotrelix v závislosti na dávce inhibuje sekreci LH a FSH z hypofýzy. Inhibiční účinek nastupuje prakticky okamžitě, bez iniciálního stimulačního efektu, a udržuje se při pokračující aplikaci.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

U žen cetrotrelix oddaluje vzestup LH a tím ovulaci. U žen podstupujících ovariální stimulaci závisí délka účinku cetrotrelixu na velikosti dávky. Při dávkování po 0,25 mg v jedné injekci se účinek cetrotrelixu udržuje injekcemi opakovanými každých 24 hodin.

Hormonálně antagonistické účinky cetrotrelixu byly po ukončení jeho aplikace jak u zvířat, tak u lidí plně reverzibilní.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost cetorelixu po subkutánní injekci je přibližně 85 %.

### Distribuce

Distribuční objem ( $V_d$ ) je  $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$ .

### Eliminace

Hodnota celkové plazmatické clearance činí  $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ , hodnota renální clearance je  $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ .

Průměrný terminální plazmatický poločas je po intravenózním podání kolem 12 h, po subkutánním podání kolem 30 h. Tento rozdíl ukazuje na vliv absorpčních procesů v místě injekce.

### Linearita

Po subkutánním jednorázovém podání (0,25 mg až 3 mg cetorelixu) jakož i při opakovaném každodenním podávání po dobu 14 dnů byla prokázána lineární plazmatická farmakokinetika.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích akutní, subakutní a chronické toxicity, v nichž byl cetorelix podáván subkutánně potkanům a psům, nebyla zjištěna cílená orgánová toxicita. U psů nebyly ani po intravenózní, intraarteriální a paravenózní injekci cetorelixu v dávkách zřetelně překračujících dávky předpokládané při použití u člověka pozorovány známky s léčivým přípravkem související lokální iritace nebo nesnášenlivosti.

V testech genových a chromosomových mutací cetorelix nevykázal mutagenní ani klastogenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E 421)  
Kyselina mléčná S  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce ( $2 \text{ }^\circ\text{C} - 8 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

Neotevřený léčivý přípravek může být uchováván v původním obalu při pokojové teplotě (do  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) po dobu až tří měsíců.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Předplněnou injekční stříkačku tvoří tělo stříkačky z čirého skla třídy I (1 ml) spojené s jehlou velikosti 27 G ½ palce, uzavřené zátkou pístu z brombutylového elastomeru. Injekční stříkačka má bílý píst a automatický bezpečnostní systém.

Předplněná injekční stříkačka spojená s bezpečnostním systémem je zabalena do blistru. Krabička obsahuje 1 blister a 1 tampon napuštěný alkoholem.

Vícečetné balení obsahuje 7 předplněných injekčních stříkaček spojených s bezpečnostním systémem v 7 blistrech. Vícečetné balení obsahuje 7 krabiček, z nichž každá obsahuje předplněnou injekční stříkačku zabalenou v blistru a tampon napuštěný alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento přípravek musí mít před injekční aplikací pokojovou teplotu. Přibližně 30 minut před použitím jej vyjměte z chladničky.

Subkutánní injekce se podává stejným způsobem jako při použití klasické injekční stříkačky. U injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem musí jehla směřovat od uživatele a od ostatních přítomných osob. Bezpečnostní systém se aktivuje pevným zatlačením na píst. Jehlu automaticky zakryje ochranný obal a ozve se zaklapnutí, které potvrdí aktivaci systému. Injekční stříkačku je nutné ihned zlikvidovat vhozením do nejbližší nádoby na ostré předměty (se zasunutou jehlou). Víko nádoby musí být pevně uzavřené a nádoba umístěna mimo dosah dětí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

34/400/19-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

22. 12. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 9. 2021