

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **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 deve essere somministrato una volta al giorno, ad intervalli di 24 h, o al mattino o alla sera. Ogni flaconcino contiene 0,25 mg di cetrorelix. Tuttavia, a causa di perdite di farmaco durante la ricostituzione e la somministrazione, è possibile somministrare solo 0,21 mg (vedere paragrafo 6.6). 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

Cetrotide 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**

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

Il cetrorelix 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 cetrorelix ritarda il picco dell'LH e conseguentemente l'ovulazione. Nelle donne sottoposte a stimolazione ovarica la durata d'azione del cetrorelix è dose-dipendente. L'effetto del cetrorelix viene mantenuto con ripetute iniezioni di Cetrotide 0,25 mg per flaconcino (dose somministrata pari a 0,21 mg di cetrorelix) ogni 24 ore (vedere paragrafo 4.2).

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta del cetrorelix 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 cetrorelix), 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 farmacologia di sicurezza, 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 cetrorelix. 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 cetrorelix in dosi decisamente superiori a quelle stabilite per uso clinico nell'uomo.

Cetrorelix 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 0,21 mg di cetorelix (vedere paragrafo 4.2).

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 per i medicinali, <https://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 per i 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 per i 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).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CON 1 FLAONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA  
SCATOLA CON 7 FLAONCINI E 7 SIRINGHE PRERIEMPITE

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cetrotide 0,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
cetorelix

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino con polvere contiene 0,25 mg di cetorelix (come acetato)

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

#### Polvere

Ogni flaconcino con polvere contiene 0,25 mg di cetorelix (come acetato) e mannitolo

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino di polvere con 0,25 mg di cetorelix  
1 siringa preriempita con 1 mL di solvente  
1 ago per iniezione (20 gauge)  
1 ago per iniezione ipodermica (27 gauge)

7 flaconcini di polvere con 0,25 mg di cetorelix  
7 siringhe preriempite con 1 mL di solvente  
7 aghi per iniezione (20 gauge)  
7 aghi per iniezione ipodermica (27 gauge)

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la ricostituzione, usare immediatamente.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. 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.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/99/100/001

EU/1/99/100/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

cetrotide 0,25 mg

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Cetrotide 0,25 mg polvere per soluzione iniettabile  
cetorelix  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,25 mg

**6. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SOLVENTE – ETICHETTA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Cetrotide 0,25 mg  
Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **Cetrotide 0,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile** cetorelix

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Cetrotide e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Cetrotide
3. Come usare Cetrotide
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cetrotide
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Come miscelare e iniettare Cetrotide

#### **1. Cos'è Cetrotide e a cosa serve**

##### **Cos'è Cetrotide**

Cetrotide contiene un principio attivo chiamato "cetorelix". Questo medicinale blocca il rilascio di un ovocita dall'ovaio (ovulazione) durante il ciclo mestruale. Cetrotide appartiene a una famiglia di medicinali, chiamati "antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine".

##### **A cosa serve Cetrotide**

Cetrotide è uno dei medicinali usati durante le "tecniche di riproduzione assistita" per favorire una gravidanza. Blocca il rilascio immediato degli ovociti, perché se gli ovociti vengono rilasciati troppo precocemente (ovulazione prematura), il medico non può prelevarli.

##### **Come funziona Cetrotide**

Cetrotide blocca un ormone naturale dell'organismo, denominato LHRH (ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante).

- LHRH controlla un altro ormone, denominato LH ("ormone luteinizzante").
- LH stimola l'ovulazione durante il ciclo mestruale.

Questo significa che Cetrotide blocca la catena di eventi che porta al rilascio dell'ovocita da parte dell'ovaio. Quando gli ovociti sono pronti per essere prelevati, le verrà somministrato un altro medicinale che induce il rilascio degli ovociti (induzione dell'ovulazione).

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Cetrotide**

##### **Non usi Cetrotide**

- se è allergica al cetorelix o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergica a medicinali analoghi a Cetrotide (qualsiasi altro ormone peptidico).
- se è in gravidanza o in allattamento.
- se è affetta da grave malattia renale.

Non usi Cetrotide, se ricade in uno dei casi suddetti. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### **Avvertenze e precauzioni**

#### Allergie

Se soffre di un'allergia attiva o se ha sofferto di allergie in passato, informi il medico prima di assumere Cetrotide.

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

Cetrotide è usato insieme ad altri medicinali che stimolano le ovaie a produrre un numero maggiore di ovociti pronti per essere rilasciati. Durante o dopo l'assunzione di questi medicinali si può manifestare una OHSS. Questa si verifica quando i follicoli si sviluppano troppo, diventando grandi cisti. Per i possibili effetti da tenere sotto controllo e per sapere cosa fare se si manifestano, vedere paragrafo 4 "*Possibili effetti indesiderati*".

#### Uso di Cetrotide per più di un ciclo

L'esperienza relativa all'uso di Cetrotide per più di un ciclo è limitata. Nel caso abbia necessità di assumere Cetrotide per più di un ciclo, il suo medico valuterà con attenzione i benefici e i rischi.

#### Malattia del fegato

Informi il medico prima di usare Cetrotide se ha una malattia del fegato. Cetrotide non è stato studiato in pazienti con malattia epatica.

#### Malattia dei reni

Informi il medico prima di usare Cetrotide se ha una malattia dei reni. Cetrotide non è stato studiato in pazienti con malattia renale.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Cetrotide non è indicato nei bambini e negli adolescenti.

### **Altri medicinali e Cetrotide**

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

Non usi Cetrotide se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci si attende che l'uso di Cetrotide interferisca sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **3. Come usare Cetrotide**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

### **Uso di questo medicinale**

Questo medicinale è indicato solo per iniezione addominale appena sotto la superficie della pelle (sottocutanea). Per evitare l'irritazione della pelle, scegliere ogni giorno una zona diversa dell'addome.

- La prima somministrazione deve essere effettuata sotto la supervisione del proprio medico. Il medico o l'infermiere le mostreranno come preparare e iniettare il medicinale.

- Lei potrà eseguire le somministrazioni successive, dopo che il medico l'avrà informata dei sintomi che possono indicare allergie e delle possibili conseguenze gravi o che mettono in pericolo la vita, che necessitano di un trattamento immediato (vedere paragrafo 4 "*Possibili effetti indesiderati*").
- Leggere con attenzione e attenersi alle istruzioni descritte nel paragrafo al termine di questo foglio illustrativo intitolato "*Come miscelare e iniettare Cetrotide*".
- Il giorno 1 del ciclo di trattamento inizierà usando un altro medicinale. Inizierà a usare Cetrotide qualche giorno più tardi. (Vedere il paragrafo "*Quanto medicinale usare*".)

### **Quanto medicinale usare**

Inietti il contenuto di un flaconcino di Cetrotide una volta al giorno. Si consiglia di usare il medicinale sempre alla stessa ora ogni giorno, con un intervallo di 24 ore tra una dose e l'altra.

Può scegliere di eseguire l'iniezione ogni mattina **oppure** ogni sera.

- Se sceglie la somministrazione mattutina, inizi le iniezioni il giorno 5 o 6 del ciclo di trattamento. In base alla risposta ovarica, il medico può decidere di iniziare in un giorno diverso. Il medico le indicherà la data e l'ora esatte. Continuerà a usare questo medicinale fino alla mattina stessa in cui saranno prelevati gli ovociti (induzione dell'ovulazione).

### **OPPURE**

- Se ha scelto la somministrazione serale: inizi le iniezioni il giorno 5 del ciclo di trattamento. In base alla risposta ovarica, il medico può decidere di iniziare in un giorno diverso. Il medico le indicherà la data e l'ora esatte. Continuerà a usare questo medicinale fino alla sera precedente il prelievo degli ovociti (induzione dell'ovulazione).

### **Se usa più Cetrotide di quanto deve**

Non sono previsti effetti indesiderati, se accidentalmente si inietta una dose di questo medicinale maggiore del previsto. L'effetto del medicinale durerà più a lungo. Quindi in genere non sono necessari provvedimenti specifici.

### **Se dimentica di usare Cetrotide**

- Se dimentica una dose, la inietti non appena se ne rende conto e si rivolga al medico.
- Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Reazioni allergiche**

- Calore, rossore cutaneo, prurito (spesso all'inguine o alle ascelle), aree arrossate, pruriginose, in rilievo (orticaria), naso che cola, pulsazioni rapide o irregolari, gonfiore della lingua e della gola, starnuti, sibilo o grave difficoltà di respirazione o capogiri. Potrebbe avere una reazione allergica verso il medicinale grave o che mette in pericolo la vita. Questa reazione è non comune (può colpire fino a 1 donna su 100).

Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, interrompa l'uso di Cetrotide e informi subito il medico.

### **Sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)**

Si può manifestare a causa degli altri medicinali che sta usando per stimolare le ovaie.

- I sintomi della OHSS possono essere dolori all'addome inferiore con sensazione di malessere (nausea) o malessere effettivo (vomito). Questo può significare che le ovaie hanno reagito in modo eccessivo al trattamento e che si sono sviluppate grandi cisti ovariche. Questo evento è comune (può colpire fino a 1 donna su 10).
- L'OHSS può diventare grave con ovaie decisamente ingrossate, minor produzione di urina, aumento di peso, difficoltà di respirazione o presenza di liquido nell'addome o nel torace. Questo evento è non comune (può colpire fino a 1 donna su 100).

Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, informi subito il medico.

### **Altri effetti indesiderati**

Comune (può colpire fino a 1 donna su 10):

- Può comparire irritazione cutanea lieve e di breve durata nella sede d'iniezione, quale rossore, prurito o gonfiore.

Non comune (può colpire fino a 1 donna su 100):

- Sensazione di malessere (nausea)
- Cefalea.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Cetrotide**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul flaconcino e sulla siringa preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

La soluzione deve essere usata immediatamente dopo la preparazione.

Non usi questo medicinale se nota che la polvere bianca nel flaconcino ha cambiato aspetto. Non usi la soluzione preparata nel flaconcino se non è limpida e incolore o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Cetrotide**

- Il principio attivo è cetrorelix. Ogni flaconcino contiene 0,25 mg di cetrorelix (come acetato).
- Gli altri componenti sono:
  - Nella polvere: mannitolo.
  - Nel solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Cetrotide e contenuto della confezione**

Cetrotide è una polvere e un solvente per soluzione iniettabile. La polvere bianca è contenuta in un flaconcino di vetro dotato di tappo di gomma. Il solvente è una soluzione limpida e incolore contenuta in una siringa preriempita.

Il flaconcino di polvere contiene 0,25 mg di cetrorelix e la siringa preriempita contiene 1 ml di solvente.

È disponibile in confezioni da 1 flaconcino e 1 siringa preriempita o da 7 flaconcini e 7 siringhe preriempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Inoltre, per ciascun flaconcino, la confezione contiene:

- un ago per iniezione con contrassegno **giallo** per l'immissione dell'acqua sterile nel flaconcino e il prelievo del medicinale preparato dal flaconcino
- un ago per iniezioni con contrassegno **grigio** per iniettare il medicinale nell'addome

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

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

## COME MISCELARE E INIETTARE CETROTIDE

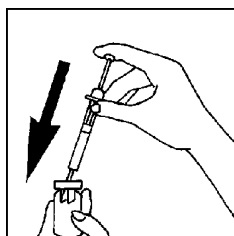
- Questa sezione descrive come miscelare la polvere con l'acqua sterile (solvente) e iniettare il medicinale.
- Prima di iniziare a usare questo medicinale, legga completamente e con attenzione queste istruzioni.
- Questo medicinale deve essere usato esclusivamente da lei, nessun altro lo deve usare.
- L'ago, il flaconcino e la siringa sono monouso.

### Prima di iniziare

1. **Questo medicinale deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'iniezione. Prelevare dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso.**
2. **Lavarsi le mani**
  - È importante che le mani e tutti gli oggetti utilizzati siano il più possibile puliti.
3. **Appoggiare tutto ciò che è necessario su una superficie pulita:**
  - un flaconcino con la polvere
  - una siringa preriempita con acqua sterile (solvente)
  - un ago con contrassegno **giallo**, per l'immissione dell'acqua sterile nel flaconcino e il prelievo del medicinale preparato
  - un ago con contrassegno **grigio**, per l'iniezione del medicinale nell'addome
  - due fazzolettini imbevuti di alcool (non forniti nella confezione).

### Miscela della polvere con l'acqua sterile per la preparazione del medicinale

1. **Rimuovere la capsula di chiusura del flaconcino**
  - Sotto si trova un tappo di gomma, tenerlo sul flaconcino.
  - Detergere il tappo di gomma e l'anello di metallo con un fazzolettino imbevuto di alcool.
2. **Aggiunta dell'acqua della siringa preriempita alla polvere del flaconcino**
  - Estrarre dalla confezione l'ago con contrassegno **giallo**.
  - Rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita e avvitare l'ago giallo. Togliere il cappuccio dall'ago.
  - Spingere l'ago giallo attraverso il centro del tappo di gomma del flaconcino.
  - Iniettare l'acqua nel flaconcino spingendo lentamente il pistone della siringa. Non usare alcun altro tipo di acqua.
  - Lasciare la siringa nel tappo di gomma.

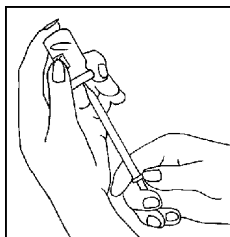


3. **Miscela della polvere con l'acqua nel flaconcino**
  - Tenendo con attenzione la siringa e il flaconcino, farli ruotare delicatamente per miscelare la polvere con l'acqua. Una volta miscelati, la soluzione deve apparire limpida, senza particelle.
  - Non agitare per evitare di creare bolle nel medicinale.



#### 4. Ricarica della siringa con il medicinale presente nel flaconcino

- Capovolgere il flaconcino. Quindi, tirare indietro delicatamente il pistone per trasferire il medicinale dal flaconcino alla siringa. Prestare attenzione a non estrarre completamente il pistone con lo stantuffo di gomma attaccato. Se si dovesse inavvertitamente estrarre il pistone con lo stantuffo di gomma, ricordarsi di disfarsi della dose dal momento che non è più sterile e di prepararne una nuova (ricominciando dal punto 1).
- Qualora rimanga parte del medicinale all'interno del flaconcino, restrarre lentamente l'ago giallo fino a quando la sua estremità si trova appena all'interno del tappo di gomma. Se si osserva lateralmente attraverso la fessura si possono controllare i movimenti dell'ago e la soluzione.
- Assicurarsi di aver prelevato tutto il medicinale dal flaconcino.

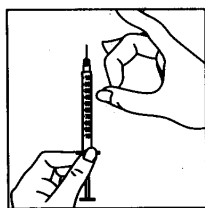


- Rimettere il cappuccio sull'ago giallo. Svitare l'ago giallo dalla siringa e appoggiare la siringa sulla superficie.

#### Preparazione della sede di iniezione e iniezione del medicinale

##### 1. Rimozione delle bolle d'aria

- Estrarre dalla confezione l'ago con contrassegno **grigio**. Avvitare l'ago grigio sulla siringa e togliere il cappuccio dall'ago.
- Tenere la siringa con l'ago grigio rivolto verso l'alto e controllare che non ci siano bolle d'aria.
- Per rimuovere le bolle, picchiettare delicatamente la siringa fino a quando tutte le bolle d'aria si raccolgono in alto; a questo punto spingere delicatamente il pistone per farle fuoriuscire dalla siringa.
- Non toccare l'ago grigio e non lasciare che l'ago grigio entri in contatto con qualsiasi superficie.



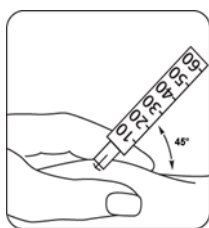
##### 2. Pulizia della sede di iniezione

- Scegliere la sede d'iniezione sull'addome, preferibilmente intorno all'ombelico, ma comunque ad almeno 5 cm di distanza da esso. Per ridurre l'irritazione della cute, scegliere ogni giorno una zona diversa dell'addome.
- Detergere la cute nella sede d'iniezione scelta utilizzando il secondo fazzolettino imbevuto di alcool seguendo movimenti circolari.

##### 3. Puntura della cute

- Tenere la siringa in una mano, come se fosse una matita.
- Pizzicare delicatamente con l'altra mano la pelle attorno alla zona in cui si vuole iniettare il medicinale e mantenerla saldamente.

- Spingere completamente e lentamente l'ago grigio nella cute con un angolo di 45 gradi e lasciare la pelle.



#### 4. Iniezione del medicinale

- Retrarre delicatamente il pistone della siringa. Se appare del sangue, proseguire come descritto al punto 5.
- Se non appare sangue, spingere **lentamente** il pistone per iniettare il medicinale.
- Quando la siringa è vuota, estrarre lentamente l'ago grigio con la stessa angolazione.
- Una volta terminata l'iniezione, applicare una lieve pressione con il secondo fazzolettino imbevuto di alcool sulla sede d'iniezione.

#### 5. Se compare del sangue

- Estrarre lentamente l'ago grigio con la stessa angolazione.
- Applicare una lieve pressione sulla sede d'iniezione con il secondo fazzolettino imbevuto di alcool.
- Svuotare il medicinale in un recipiente e proseguire come descritto al punto 6.
- Lavare le mani e ricominciare con un nuovo flaconcino e una nuova siringa preriempita.

#### 6. Smaltimento

- L'ago, il flaconcino e la siringa sono monouso.
- Riporre il cappuccio sugli aghi, in modo che possano essere eliminati in sicurezza.
- Chiedere al farmacista come smaltire in sicurezza gli aghi, i flaconcini e le siringhe utilizzati.