

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cetrorelix Edest 0,25 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 0,25 mg de cetrorelix (como acetato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo compacto o polvo liofilizado, blanco.

El pH de la solución reconstituida es 4,0-6,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de la ovulación prematura en pacientes sometidas a una estimulación ovárica controlada seguida de la extracción de oocitos y técnicas de reproducción asistida.

En los ensayos clínicos Cetrorelix se utilizó en combinación con gonadotropina menopáusica humana (HMG), sin embargo, la limitada experiencia con la hormona estimuladora del folículo (FSH) recombinante sugirió una eficacia similar.

4.2 Posología y forma de administración

Cetrorelix Edest sólo debe recetarse por un especialista con experiencia en esta área.

Posología

La primera administración de Cetrorelix Edest debe realizarse bajo la supervisión de un médico y en condiciones en que se disponga de forma inmediata de tratamiento para posibles reacciones alérgicas/pseudoalérgicas (incluyendo anafilaxis potencialmente mortal). Las siguientes inyecciones pueden autoadministrarse, siempre que la paciente esté bien informada sobre los signos y síntomas que pueden indicar hipersensibilidad, de las consecuencias de tales reacciones y de la necesidad de intervención médica inmediata.

El contenido de un vial (0,25 mg de cetrorelix) se debe administrar una vez al día, en intervalos de 24 horas, bien por la mañana o por la noche. Tras la primera administración, se aconseja que la paciente permanezca bajo control médico durante 30 minutos, para asegurarse de que no existe una reacción alérgica/pseudoalérgica a la inyección.

Pacientes de edad avanzada

El uso de este medicamento en pacientes de edad avanzada no es relevante.

Población pediátrica

El uso de este medicamento en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Cetrorelix Edest se debe inyectar por vía subcutánea en la región inferior abdominal.

Las reacciones en el lugar de inyección se pueden minimizar rotando los lugares de inyección, retrasando la inyección en el mismo lugar e inyectando lentamente el medicamento para facilitar su absorción gradual.

Administración por la mañana

El tratamiento con Cetrorelix Edest debe iniciarse al quinto o sexto día de la estimulación ovárica (aproximadamente 96 a 120 horas después del inicio de la estimulación ovárica) con gonadotropinas urinarias o recombinantes y deberá continuar durante el período de tratamiento con gonadotropinas incluyendo el día de la inducción de la ovulación. El inicio del tratamiento con este medicamento depende de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El inicio del tratamiento con este medicamento puede retrasarse en ausencia de crecimiento folicular, aunque la experiencia clínica se basa en iniciar el tratamiento con este medicamento el quinto o el sexto día de la estimulación.

Administración por la noche

El tratamiento con Cetrorelix Edest debe iniciarse al quinto día de la estimulación ovárica (aproximadamente 96 a 108 horas después del inicio de la estimulación ovárica) con gonadotropinas urinarias o recombinantes y deberá continuar durante el período de tratamiento con gonadotropinas hasta la noche anterior al día de la inducción de la ovulación. El inicio del tratamiento con este medicamento depende de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El inicio del tratamiento con este medicamento puede retrasarse en ausencia de crecimiento folicular, aunque la experiencia clínica se basa en iniciar el tratamiento con este medicamento el quinto o el sexto día de la estimulación.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Cetrorelix no se debe utilizar ante cualquiera de las situaciones siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier análogo estructural de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), a hormonas peptídicas extrínsecas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Durante el embarazo y la lactancia.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alergia

Se han notificado casos de reacciones alérgicas/pseudoalérgicas, incluyendo anafilaxis potencialmente mortal con la primera dosis (ver sección 4.8).

Debe tenerse especial precaución en mujeres con signos y síntomas de alergia activa o historia conocida de predisposición alérgica. El tratamiento con Cetorelix Edest no se aconseja en mujeres con problemas alérgicos graves.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Durante o después de una estimulación ovárica puede presentarse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Este suceso debe considerarse como un riesgo intrínseco de la estimulación con gonadotropinas. Un SHO se debe tratar de forma sintomática, p.ej. con descanso, tratamiento intravenoso con electrolitos/coloides y heparina. El apoyo a la fase lútea se debe dar de acuerdo con la práctica del centro médico de reproducción.

Procedimiento repetido de estimulación ovárica

Hay una escasa experiencia con la administración de cetorelix en estimulación ovárica de forma repetida. Por lo tanto, cetorelix se debe utilizar en ciclos repetidos sólo después de una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo.

Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas tras el uso de tecnologías de reproducción asistida (TRA), con o sin antagonistas de la GnRH, puede ser ligeramente más alta que tras las concepciones espontáneas, aunque no está claro si esto guarda relación con factores inherentes a la infertilidad de la pareja o con los procedimientos de TRA. Los escasos datos procedentes de estudios de seguimiento clínico de 316 recién nacidos de mujeres a las que se había administrado cetorelix para el tratamiento de la infertilidad sugieren que cetorelix no aumenta el riesgo de anomalías congénitas en la descendencia.

Insuficiencia hepática

Cetorelix no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se debe tener precaución.

Insuficiencia renal

Cetorelix no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debe tener precaución. Cetorelix está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3)

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con cetorelix. Investigaciones *in vitro* han mostrado que las interacciones con medicamentos metabolizados mediante el citocromo P450, glucuronizados o conjugados de alguna otra forma, son improbables. Sin embargo, la posibilidad de interacciones con gonadotropinas o medicamentos que pueden provocar una liberación de histamina en individuos susceptibles no puede excluirse totalmente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No debe utilizarse Cetorelix Edest durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Estudios en animales han indicado que cetrorelix presenta una influencia dosis-dependiente sobre la fertilidad, la capacidad reproductora y el embarazo. No se presentan efectos teratogénicos si se administra el medicamento durante la fase sensible de la gestación.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cetrorelix Edest sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son reacciones locales en el lugar de inyección tales como eritema, hinchazón y prurito que son normalmente de naturaleza pasajera y de intensidad leve. En ensayos clínicos, estos efectos fueron observados con una frecuencia del 9,4 % después de varias inyecciones de Cetrorelix Edest.

Se ha notificado frecuentemente SHO de leve a moderado (grado I o II de la OMS) y se debe considerar como un riesgo intrínseco del procedimiento de estimulación. Por el contrario, el SHO grave sigue siendo poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones pseudoalérgicas/anafilácticas.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas más abajo se clasifican de acuerdo con la siguiente frecuencia de aparición: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones sistémicas alérgicas/pseudoalérgicas incluyendo anafilaxis potencialmente mortal.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Puede producirse un SHO de leve a moderado (grado I o II de la OMS), que constituye un riesgo intrínseco del proceso de estimulación (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: SHO grave (grado III de la OMS)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones locales en el lugar de la inyección (p.ej. eritema, hinchazón y prurito).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Una sobredosis en humanos puede provocar una duración prolongada de la acción, pero es improbable que se asocie con efectos tóxicos agudos.

En estudios de toxicidad aguda en roedores se observaron síntomas tóxicos inespecíficos tras la administración intraperitoneal de cetorelix a dosis de más de 200 veces superiores a la dosis farmacológica eficaz en administración por vía subcutánea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos, hormonas liberadoras de antgonadotropina, código ATC: H01CC02

Mecanismo de acción

Cetorelix es un antagonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). La LHRH se une a los receptores de membrana de las células de la hipófisis. Cetorelix compite con la LHRH endógena en la unión a dichos receptores. Por su mecanismo de acción, cetorelix controla la secreción de gonadotropinas (LH y FSH).

Cetorelix inhibe de forma dependiente de la dosis la secreción de LH y FSH por la hipófisis. El inicio de la inhibición es prácticamente inmediato y se mantiene con un tratamiento continuo sin efecto estimulante inicial.

Eficacia clínica y seguridad

Cetorelix retrasa en las mujeres el pico de LH y, por tanto, la ovulación. La duración de la acción de cetorelix en mujeres sometidas a una estimulación ovárica es dependiente de la dosis. Inyecciones repetidas con una dosis de 0,25 mg por inyección cada 24 horas lograrán un efecto constante de cetorelix. Tanto en animales como en humanos, los efectos antagonistas hormonales de cetorelix fueron totalmente reversibles tras finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de cetorelix tras administración subcutánea es de un 85 %.

Distribución

El volumen de distribución (V_d) es $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$.

Eliminación

Los valores de aclaramiento plasmático total y de aclaramiento renal son $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ y $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$, respectivamente.

Las semividas terminales del medicamento tras administración intravenosa y subcutánea son aproximadamente de 12 h y 30 h, respectivamente, demostrando el efecto del proceso de absorción en el lugar de inyección.

Linealidad

La administración subcutánea de dosis únicas (de 0,25 mg a 3 mg de cetorelix), así como la de dosis diarias durante 14 días de tratamiento muestra una cinética lineal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción.

No se ha observado evidencia de toxicidad en órganos durante los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica en ratas y perros tras administración subcutánea de cetorelix.

No se registraron signos de irritación local o incompatibilidad asociada con el medicamento tras inyección intravenosa, intraarterial y paravenosa en perros a los que se administró cetorelix a dosis claramente superiores a las previstas en el uso clínico en humanos.

Cetorelix no mostró potencial mutagénico o clastogénico alguno en los ensayos de mutación génica y cromosómica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Producto reconstituido: usar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del compartimento congelador del frigorífico o junto a un acumulador de frío.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El medicamento sin abrir se puede conservar en el embalaje original a temperatura ambiente (no superior a 30°C) durante un máximo de tres meses.

Este medicamento debe estar a la temperatura ambiente antes de la inyección. Se debe retirar de la nevera aproximadamente 30 minutos antes de su utilización.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de 2 ml (vidrio Tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio de tipo *flip-off*.

1 vial contiene 0,25 mg de cetrorelix.

Tamaño del envase: 1 vial o 7 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento debe estar a la temperatura ambiente antes de la inyección. Se debe retirar de la nevera aproximadamente 30 minutos antes de su utilización.

El disolvente para la reconstitución y los productos sanitarios que se enumeran a continuación se requieren para la autoadministración del medicamento.

Agua estéril para soluciones inyectables (1 ml)

Jeringa de inyección (graduada)

1 aguja de inyección (calibre 20))

1 aguja de inyección hipodérmica (calibre 27)

2 hisopos con alcohol

Cetrorelix Edest 0,25 mg polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 1 ml de agua para inyectables, realizando rotaciones suaves. No agitar fuertemente para evitar la formación de burbujas.

La solución reconstituida debe carecer de partículas y ser límpida. No usar si la solución contiene partículas o si no está límpida.

Se debe extraer todo el contenido del vial. Esto garantiza a la paciente una dosis de al menos 0,23 mg de cetrorelix.

La solución se debe usar inmediatamente después de su reconstitución.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center

Calle Moll de Barcelona S/N

Edificio Este, 6ª Planta

08039 Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020