

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cetrotide 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 0,25 mg de cétrorélix (sous forme d'acétate).

Après reconstitution avec le solvant fourni, chaque mL de solution contient 0,25 mg de cétrorélix.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Aspect de la poudre : lyophilisat blanc

Aspect du solvant : solution incolore et limpide

Le pH de la solution reconstituée se situe entre 4,0 et 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.

Dans les études cliniques, Cetrotide a été associé à la gonadotrophine de femme ménopausée (HMG). Cependant, l'expérience plus réduite acquise avec l'hormone folliculo-stimulante (FSH) recombinante suggère une efficacité équivalente.

4.2 Posologie et mode d'administration

Cetrotide ne sera prescrit que par un spécialiste de l'indication concernée.

Posologie

La première injection de Cetrotide doit être réalisée sous la surveillance d'un médecin et dans des conditions où d'éventuelles réactions allergiques/pseudo-allergiques (y compris des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital) peuvent être prises en charge immédiatement. La patiente pourra pratiquer elle-même les injections suivantes, à condition qu'elle soit informée des signes et symptômes pouvant révéler une hypersensibilité, des conséquences d'une telle réaction et de la nécessité d'une intervention médicale immédiate.

Le contenu d'un flacon sera administré une fois par jour, à intervalles de 24 heures, soit le matin, soit le soir. Chaque flacon contient 0,25 mg de cétrorélix ; cependant, compte tenu des pertes en cours de reconstitution et d'administration, seuls 0,21 mg peuvent être administrés (voir rubrique 6.6). Après la première administration, il est recommandé que la patiente reste sous surveillance médicale pendant 30 minutes pour s'assurer qu'il n'y a pas de réaction allergique/pseudo-allergique à l'injection.

Population âgée

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Cetrotide dans la population âgée

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Cetrotide dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Cetrotide est administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale inférieure.

Les réactions au site d'injection peuvent être réduites en choisissant des sites d'injection différents pour espacer les injections consécutives sur un même site et en injectant le médicament lentement pour faciliter l'absorption progressive du médicament.

Administration le matin

Le traitement par Cetrotide doit commencer le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 96 à 120 heures après le début de la stimulation ovarienne), et doit se poursuivre pendant toute la période de traitement par les gonadotrophines, y compris le jour de l'induction de l'ovulation.

Le jour d'initiation du traitement par Cetrotide est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant. Le début du traitement par Cetrotide peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par Cetrotide au 5^{ème} ou au 6^{ème} jour de la stimulation.

Administration le soir

Le traitement par Cetrotide doit commencer le 5^{ème} jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 96 à 108 heures après le début de la stimulation ovarienne), et doit se poursuivre pendant toute la période de traitement par les gonadotrophines jusqu'au soir précédant le jour de l'induction de l'ovulation.

Le jour d'initiation du traitement par Cetrotide est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant. Le début du traitement par Cetrotide peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par Cetrotide au 5^{ème} ou au 6^{ème} jour de la stimulation.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Le cétrorélix ne doit pas être utilisé dans les situations indiquées ci-dessous :

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre analogue structural de la *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), aux hormones peptidiques exogènes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Pendant la grossesse et l'allaitement
- Patientes présentant une insuffisance rénale sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Allergies

Des cas de réactions allergiques/pseudo-allergiques, y compris des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital, ont été signalés lors de l'administration de la première dose (voir rubrique 4.8).

Des précautions particulières seront prises chez les femmes présentant des signes et symptômes d'allergie active ou ayant un terrain allergique connu. Le traitement par Cetrotide n'est pas recommandé chez les femmes ayant des épisodes allergiques graves.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Cette éventualité doit être considérée comme un risque intrinsèque du processus de stimulation par les gonadotrophines.

Un SHO doit être traité de manière symptomatique, par exemple : repos, injection intraveineuse d'électrolytes/colloïdes, héparine.

Un traitement de soutien de la phase lutéale sera instauré en fonction des pratiques habituelles du centre.

Protocole de stimulation ovarienne répété

À l'heure actuelle, l'expérience acquise sur le cétrorélix au cours de protocole de stimulation ovarienne répété est limitée. Par conséquent, l'utilisation du cétrorélix sur plusieurs cycles ne doit intervenir qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Anomalies congénitales

La prévalence des anomalies congénitales après le recours aux techniques de reproduction assistée, avec ou sans antagonistes de la GnRH, peut être légèrement plus élevée qu'après une conception spontanée, bien que l'on ne sache pas clairement si cela est lié à des facteurs inhérents à l'infertilité du couple ou aux procédures de reproduction assistée. D'après des données limitées issues d'études de suivi clinique menées chez 316 nouveau-nés dont la mère avait reçu le cétrorélix pour traiter l'infertilité, le cétrorélix n'augmente pas le risque d'anomalies congénitales chez la descendance.

Insuffisance hépatique

Le cétrorélix n'a pas été étudié chez des patientes présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose donc dans ce cas.

Insuffisance rénale

Le cétrorélix n'a pas été étudié chez des patientes présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose donc dans ce cas.

Le cétrorélix est contre-indiqué chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été formellement réalisée avec le cétrorélix. Les études *in vitro* ont montré qu'il est peu probable d'observer des interactions avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P-450 ou subissant une conjugaison ou une glucuroconjugaison. Cependant, l'éventualité d'interactions avec les gonadotrophines ou les médicaments histamino-libérateurs chez les individus sensibles ne peut être totalement exclue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Cetrotide n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les études réalisées chez l'animal ont montré que le cétrorélix exerce une influence dose-dépendante sur la fertilité, les performances de reproduction et la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque le médicament est administré pendant la phase sensible de la gestation.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cetrotide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions localisées au site d'injection telles que érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons, et sont généralement légères et transitoires. Dans les études cliniques, leur fréquence était de 9,4 % après injections multiples de Cetrotide 0,25 mg.

Le SHO d'intensité légère à modérée (OMS – grade I ou II) a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque du processus de stimulation. En revanche, les cas de SHO sévère restent peu fréquents.

Des cas peu fréquents de réactions d'hypersensibilité, y compris de réactions pseudo-allergiques/anaphylactiques, ont été rapportés.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Réactions allergiques généralisées/pseudo-allergiques, y compris réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Maux de tête

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Nausées

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Un SHO d'intensité légère à modérée (OMS – grade I ou II), risque intrinsèque du processus de stimulation, peut survenir (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : SHO sévère (OMS – grade III).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Réactions au site d'injection (telles que érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut avoir pour conséquence une augmentation de la durée d'action, mais il est peu probable qu'il soit accompagné d'effets toxiques aigus.

Dans le cadre d'études de toxicité aiguë réalisées chez le rongeur, des symptômes de toxicité non spécifiques ont été observés suite à l'administration intrapéritonéale de doses de cétrorélix plus de 200 fois supérieures à la dose pharmacologique efficace par voie sous-cutanée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de la GnRH, Code ATC: H01CC02

Mécanisme d'action

Le cétrorélix est un antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH). La LH-RH se lie aux récepteurs membranaires des cellules hypophysaires. Le cétrorélix entre en compétition avec la LH-RH endogène au niveau de ses récepteurs. Grâce à ce mode d'action, le cétrorélix contrôle la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH).

Le cétrorélix inhibe de façon dose-dépendante la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse. La suppression se produit pratiquement immédiatement et se maintient pendant la poursuite du traitement, sans effet stimulant initial.

Efficacité et sécurité cliniques

Chez la femme, le cétrorélix retarde le pic de LH et par conséquent l'ovulation. Chez les femmes subissant un traitement de stimulation ovarienne, la durée d'action du cétrorélix est dose-dépendante. Des injections répétées de Cetrotide en flacon de 0,25 mg (soit une dose administrée de 0,21 mg de cétrorélix) toutes les 24 heures maintiennent l'effet du cétrorélix (voir rubrique 4.2).

Chez l'animal comme chez l'homme, les effets hormonaux antagonistes du cétrorélix sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue du cétrorélix est d'environ 85 %.

Distribution

Le volume de distribution (V_d) est de $1,1 \text{ L} \times \text{kg}^{-1}$.

Élimination

La clairance plasmatique totale et la clairance rénale sont respectivement de $1,2 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ et de $0,1 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Les demi-vies terminales moyennes après l'administration intraveineuse et sous-cutanée sont respectivement d'environ 12 heures et 30 heures, démontrant l'impact du processus d'absorption au site d'injection.

Linéarité

L'administration sous-cutanée de doses uniques (de 0,25 mg à 3 mg de cétrorélix) ainsi que des administrations journalières pendant 14 jours font apparaître une cinétique linéaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique réalisées chez le rat et le chien par voie sous-cutanée n'ont mis en évidence aucun organe cible. Aucun signe d'irritation locale ou d'intolérance en relation avec le médicament n'a été observé chez le chien suite à l'injection intraveineuse, intra-artérielle et paraveineuse de doses de cétrorélix nettement supérieures à celles qui sont prévues en clinique.

Le cétrorélix n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors des essais de mutation génique ou chromosomique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Mannitol

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture du flacon : 2 ans

Après reconstitution : utiliser immédiatement

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler ni placer le produit à proximité du compartiment congélateur ou d'un bloc réfrigérant.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, le médicament peut être conservé dans l'emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant un maximum de trois mois.

Ce médicament doit être ramené à température ambiante avant injection. Il doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes environ avant utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacons de 2 mL (en verre de type I) fermés par un bouchon (en caoutchouc bromobutyle) et un opercule amovible en aluminium.

1 flacon contient 0,25 mg de cétrorélix.

Solvant

Seringue préremplie (en verre de type I) munie d'un bouchon-piston (en caoutchouc bromobutyle siliconé) et d'un capuchon protecteur (en polypropylène et styrène-butadiène).

1 seringue préremplie contient 1 mL d'eau pour préparations injectables.

Présentations

1 flacon et 1 seringue préremplie ou 7 flacons et 7 seringues préremplies.

Pour chaque flacon, la boîte contient en outre :

1 aiguille (20 gauge)

1 aiguille pour injection hypodermique (27 gauge)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être ramené à température ambiante avant injection. Il doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes environ avant utilisation.

Cetrotide ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni. Agiter doucement par un mouvement circulaire. Ne pas agiter vigoureusement afin d'éviter la formation de bulles.

La solution reconstituée est sans particule et limpide. Ne pas l'utiliser, si la solution contient des particules ou si la solution n'est pas limpide.

Le contenu du flacon doit être prélevé en entier afin de garantir l'administration d'une dose de 0,21 mg de cétrorélix à la patiente (voir rubrique 4.2).

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 avril 1999
Date du dernier renouvellement : 13 avril 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ/MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE DE 1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE****EMBALLAGE DE 7 FLACONS ET 7 SERINGUES PREREMPLIES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cetrotide 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable
cétrorélix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de poudre contient 0,25 mg de cétrorélix (sous forme d'acétate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Mannitol

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre contenant 0,25 mg de cétrorélix

1 seringue préremplie contenant 1 mL de solvant

1 aiguille (20 gauge)

1 aiguille pour injection hypodermique (27 gauge)

7 flacons de poudre contenant 0,25 mg de cétrorélix

7 seringues préremplies contenant 1 mL de solvant

7 aiguilles (20 gauge)

7 aiguilles pour injection hypodermique (27 gauge)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler ni placer le produit à proximité du compartiment congélateur ou d'un bloc réfrigérant.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Avant ouverture, le médicament peut être conservé dans l'emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant un maximum de trois mois.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/100/001

EU/1/99/100/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

cetrotide 0,25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cetrotide 0,25 mg poudre pour solution injectable
cétrorélix
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,25 mg

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Cetrotide 0,25 mg
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Cetrotide 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable cétrorélix

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cetrotide et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cetrotide
3. Comment utiliser Cetrotide
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cetrotide
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Comment mélanger et injecter Cetrotide

1. Qu'est-ce que Cetrotide et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Cetrotide

Cetrotide contient un médicament appelé « cétrorélix ». Ce médicament empêche la libération d'un ovule par vos ovaires (ovulation) pendant votre cycle menstruel. Cetrotide fait partie d'une classe de médicaments appelée « antagonistes de la GnRH ».

Dans quels cas Cetrotide est-il utilisé

Cetrotide est l'un des médicaments utilisés dans le cadre de « l'assistance médicale à la procréation » afin de vous aider à devenir enceinte. Il empêche la libération prématurée des ovules, car si les ovules sont libérés trop tôt (ovulation prématurée), il est alors possible que votre médecin ne puisse pas les prélever.

Comment Cetrotide agit-il

Cetrotide bloque une hormone naturelle présente dans votre corps appelée LH-RH (« hormone de libération de l'hormone lutéinisante »).

- La LH-RH contrôle une autre hormone, appelée LH (« hormone lutéinisante »).
- La LH stimule l'ovulation au cours de votre cycle menstruel.

Cela signifie que Cetrotide interrompt la série de processus conduisant à la libération d'un ovule par vos ovaires. Lorsque vos ovules sont prêts à être prélevés, un autre médicament vous sera prescrit pour déclencher leur libération (induction de l'ovulation).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cetrotide

N'utilisez jamais Cetrotide

- si vous êtes allergique au cétrorélix ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique aux médicaments similaires à Cetrotide (toute autre hormone peptidique)
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

- si vous souffrez de troubles graves des reins

N'utilisez pas Cetrotide si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Allergies

Avant d'utiliser Cetrotide, signalez à votre médecin toute allergie active ou tout terrain allergique connu.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Cetrotide est utilisé en association avec d'autres médicaments qui stimulent vos ovaires afin que ceux-ci produisent un plus grand nombre d'ovules prêts à être libérés. Lorsque vous prenez ce médicament, ou par la suite, il est possible que vous développiez un SHO. Cela se produit lorsque vos follicules se développent de manière excessive et se transforment en gros kystes.

Pour connaître les signes éventuels à surveiller et ce qu'il faut faire si cela vous arrive, voir rubrique 4 « *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* ».

Utilisation de Cetrotide pendant plus d'un cycle

L'expérience acquise lors de l'utilisation de Cetrotide pendant plus d'un cycle est limitée. S'il est nécessaire que vous utilisiez du Cetrotide pendant plus d'un cycle, votre médecin examinera de façon approfondie les avantages et les risques qui s'appliquent à votre cas.

Troubles hépatiques

Avant d'utiliser Cetrotide, signalez à votre médecin toute maladie du foie. Cetrotide n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'une maladie du foie.

Troubles rénaux

Avant d'utiliser Cetrotide, signalez à votre médecin toute maladie des reins. Cetrotide n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'une maladie des reins.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Cetrotide n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescentes.

Autres médicaments et Cetrotide

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Cetrotide si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Cetrotide agisse sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Cetrotide

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Comment utiliser ce médicament ?

Ce médicament s'administre uniquement par injection sous la peau (sous-cutanée) de votre ventre. Afin de réduire l'irritation cutanée, changez chaque jour de point d'injection sur votre ventre.

- Votre médecin doit surveiller votre première injection. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment préparer et injecter le médicament.

- Vous pourrez ensuite réaliser vous-même les injections, dans la mesure où votre médecin vous a alertée des signes révélateurs d'une allergie et des conséquences potentiellement graves ou fatales nécessitant un traitement immédiat (voir rubrique 4 « *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* »).
- Veuillez lire et suivre attentivement les instructions figurant à la fin de cette notice intitulées « *Comment mélanger et injecter Cetrotide* ».
- Vous commencerez par prendre un autre médicament le 1^{er} jour de votre cycle de traitement. Vous prendrez ensuite Cetrotide quelques jours plus tard. (Voir la rubrique suivante « *Quelle quantité utiliser* ».)

Quelle quantité utiliser

Injectez le contenu d'un flacon de Cetrotide une fois par jour, tous les jours. Il est préférable de s'administrer le médicament chaque jour à la même heure, en espaçant chaque dose de 24 heures.

Vous pouvez choisir de vous faire l'injection chaque matin **ou bien** chaque soir.

- Si vous faites l'injection chaque matin : commencez vos injections le 5^e ou le 6^e jour du cycle de traitement. En fonction de votre réponse ovarienne, votre médecin pourra décider que le traitement doit être débuté un autre jour. Votre médecin vous indiquera la date et l'heure précises. Vous continuerez à vous injecter ce médicament jusqu'au matin (inclus) du jour où vos ovules seront prélevés (induction de l'ovulation).

OU

- Si vous faites l'injection chaque soir : commencez vos injections le 5^e jour du cycle de traitement. En fonction de votre réponse ovarienne, votre médecin pourra décider que le traitement doit être débuté un autre jour. Votre médecin vous indiquera la date et l'heure précises. Vous continuerez à vous injecter ce médicament jusqu'au soir (inclus) précédant le jour où vos ovules seront prélevés (induction de l'ovulation).

Si vous avez utilisé plus de Cetrotide que vous n'auriez dû

Si vous injectez accidentellement plus de médicament que vous n'auriez dû, aucun effet négatif n'est attendu. L'effet du médicament durera plus longtemps. Aucune mesure spécifique n'est habituellement nécessaire.

Si vous oubliez d'utiliser Cetrotide

- Si vous oubliez une dose, injectez-la dès que vous y pensez et signalez-le à votre médecin.
- Ne vous injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

- Rougeurs, chaleur cutanée, démangeaisons (souvent à l'aîne ou au niveau des aisselles), plaques rouges saillantes avec démangeaisons (urticaire), écoulement nasal, pouls rapide ou irrégulier, gonflement de la langue et de la gorge, étournements, respiration sifflante ou importantes difficultés à respirer, ou vertiges. De tels symptômes peuvent indiquer que vous présentez une réaction allergique au médicament pouvant être grave ou fatale. Ces réactions sont peu fréquentes (peuvent concerner jusqu'à 1 femme sur 100).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, cessez d'utiliser Cetrotide et contactez votre médecin immédiatement.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Ce syndrome peut survenir en raison de la prise d'autres médicaments que vous utilisez pour stimuler vos ovaires.

- Une douleur dans le bas-ventre avec des nausées ou des vomissements peuvent être les signes d'un SHO. Cela peut indiquer une réaction excessive des ovaires au traitement et l'apparition de gros kystes ovariens. Il s'agit d'un effet indésirable fréquent (peut concerner jusqu'à 1 femme sur 10).
- Le SHO peut devenir sévère avec une nette augmentation du volume des ovaires, une diminution de la production d'urine, une prise de poids, des difficultés respiratoires ou la présence de liquide dans l'estomac ou la poitrine. Cet effet indésirable est peu fréquent (peut concerner jusqu'à 1 femme sur 100).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, contactez votre médecin immédiatement.

Autres effets indésirables

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 femme sur 10) :

- Une irritation cutanée légère et transitoire au point d'injection, telle que rougeur, démangeaisons ou gonflement, peut survenir.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 femme sur 100) :

- Mal au cœur (nausées)
- Maux de tête

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cetrotide

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, le flacon et la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler ni placer le produit à proximité du compartiment congélateur ou d'un bloc réfrigérant.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, le produit peut être conservé dans l'emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant un maximum de trois mois.

La solution doit être utilisée immédiatement après préparation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la poudre blanche dans le flacon a changé d'aspect. N'utilisez pas la solution préparée dans le flacon si elle n'est pas incolore et limpide ou s'il y a des particules à l'intérieur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cetrotide

- La substance active est le cétrorélix. Chaque flacon contient 0,25 mg de cétrorélix (sous forme d'acétate).
- Les autres composants sont :
 - Dans la poudre : mannitol.
 - Dans le solvant : eau pour préparations injectables.

Comment se présente Cetrotide et contenu de l'emballage extérieur

Cetrotide se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable. La poudre blanche est fournie dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc. Le solvant est une solution incolore et limpide fournie dans une seringue préremplie.

Le flacon de poudre contient 0,25 mg de cétrorélix et la seringue préremplie contient 1 mL de solvant.

Il est présenté en boîtes contenant 1 flacon et 1 seringue préremplie ou 7 flacons et 7 seringues préremplies (Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Une boîte contient également pour chaque flacon :

- une aiguille **jaune** pour injecter l'eau stérile dans le flacon et pour aspirer le médicament reconstitué hors du flacon,
- une aiguille **grise** pour injecter le médicament dans votre ventre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

COMMENT MÉLANGER ET INJECTER CETROTIDE

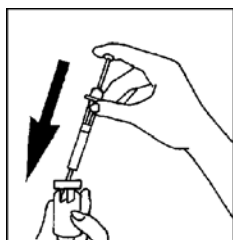
- Cette rubrique vous indique comment mélanger la poudre et l'eau stérile (solvant), puis comment injecter votre médicament.
- Avant de vous administrer ce médicament, veuillez d'abord lire ces instructions dans leur intégralité.
- Ce médicament vous est uniquement destiné – ne laissez personne d'autre l'utiliser.
- Utilisez chaque aiguille, chaque flacon et chaque seringue une seule fois.

Avant de commencer

1. **Ce médicament doit être à température ambiante avant injection. Le sortir du réfrigérateur 30 minutes environ avant utilisation.**
2. **Lavez-vous les mains**
 - Il est important que vos mains et que tous les objets que vous utilisez soient aussi propres que possible.
3. **Préparez tout ce dont vous avez besoin sur une surface propre :**
 - un flacon de poudre,
 - une seringue préremplie d'eau stérile (solvant),
 - une aiguille **jaune** – pour injecter l'eau stérile dans le flacon et pour aspirer le médicament reconstitué hors du flacon,
 - une aiguille **grise** – pour l'injection du médicament dans votre ventre,
 - deux tampons imbibés d'alcool (non fournis dans l'emballage).

Mélangez la poudre et l'eau pour reconstituer votre médicament

1. **Retirez l'opercule du flacon**
 - Laissez sur le flacon le bouchon en caoutchouc qui se trouve en dessous de l'opercule en plastique.
 - Essuyez le bouchon en caoutchouc et l'anneau métallique avec un tampon imbibé d'alcool.
2. **Ajoutez l'eau contenue dans la seringue préremplie à la poudre contenue dans le flacon**
 - Retirez l'emballage extérieur de l'aiguille **jaune**.
 - Retirez le capuchon de protection de la seringue préremplie et fixez l'aiguille jaune sur celle-ci. Retirez le capuchon de protection de l'aiguille.
 - Enfoncez l'aiguille jaune au centre du bouchon en caoutchouc du flacon.
 - Appuyez doucement sur le piston de la seringue afin d'injecter l'eau dans le flacon. N'utilisez aucun autre type d'eau.
 - Laissez la seringue enfoncée dans le bouchon en caoutchouc.

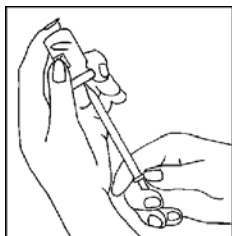


3. Mélangez la poudre et l'eau dans le flacon

- Tout en tenant soigneusement la seringue et le flacon, mélanger la poudre et l'eau en faisant doucement tourner le flacon. Après mélange, le contenu sera limpide et dépourvu de particules.
- N'agitez pas, car cela crée des bulles dans la préparation.

4. Remplissez à nouveau la seringue avec le médicament contenu dans le flacon

- Retournez le flacon de bas en haut. Puis tirez doucement sur le piston pour aspirer le médicament du flacon dans la seringue. Faites attention à ne pas sortir complètement le bouchon-piston avec son extrémité en caoutchouc. Si, par mégarde, vous avez sorti le bouchon-piston avec l'extrémité en caoutchouc, vous devez jeter la dose, car le matériel et le médicament ne seront plus stériles, et préparez-en une nouvelle (redémarrez à l'étape 1).
- S'il reste du médicament dans le flacon, retirez l'aiguille jaune jusqu'à ce que son extrémité se trouve juste à l'intérieur du bouchon en caoutchouc. Si vous regardez sur le côté au niveau du trou se trouvant dans le bouchon en caoutchouc, vous pouvez contrôler le mouvement de l'aiguille et du liquide.
- Vérifiez que vous aspirez tout le médicament contenu dans le flacon.

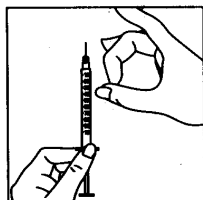


- Remettez le capuchon de protection sur l'aiguille jaune. Retirez l'aiguille jaune de la seringue et posez la seringue.

Préparez le point d'injection et injectez-vous le médicament

1. Éliminez les bulles d'air

- Retirez l'emballage extérieur de l'aiguille **grise**. Fixez l'aiguille grise à la seringue et retirez le capuchon de protection de l'aiguille grise.
- Tenez la seringue, l'aiguille grise pointant vers le haut, et vérifiez s'il y a ou non des bulles d'air.
- Pour éliminer les bulles d'air, tapotez la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que tout l'air soit piégé en haut, puis appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce que toutes les bulles d'air soient éliminées.
- Ne touchez pas l'aiguille grise et ne laissez pas l'aiguille toucher une surface quelle qu'elle soit.

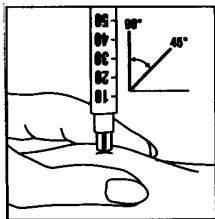


2. Nettoyez le point d'injection

- Choisissez un point d'injection sur votre ventre, de préférence autour du nombril. Afin de réduire l'irritation cutanée, changez chaque jour de point d'injection sur votre ventre.
- Nettoyez la peau au niveau du point d'injection choisi à l'aide du deuxième tampon imbibé d'alcool, et ceci en effectuant un mouvement circulaire.

3. Piquez la peau

- Tenez la seringue d'une main, comme un crayon.
- Pincez doucement la peau autour de l'endroit où vous allez injecter et maintenez fermement cette position de l'autre main.
- Enfoncez doucement l'aiguille grise complètement dans votre peau avec une inclinaison de 45 à 90 degrés, puis relâchez votre peau.



4. Injectez le médicament

- Tirez doucement sur le piston de la seringue. Si du sang apparaît, suivez l'étape 5 ci-après.
- S'il n'apparaît pas de sang, appuyez **doucement** sur le piston pour injecter le médicament.
- Lorsque la seringue est vide, retirez lentement l'aiguille grise en conservant la même inclinaison.
- Utilisez le deuxième tampon imbibé d'alcool pour appuyer doucement là où vous venez de faire l'injection.

5. Si du sang apparaît

- Retirez doucement l'aiguille grise en conservant la même inclinaison.
- Utilisez le deuxième tampon imbibé d'alcool pour appuyer doucement là où vous venez de percer la peau.
- Videz le médicament dans un évier et passez à l'étape 6 ci-après.
- Lavez-vous les mains et recommencez avec un nouveau flacon et une nouvelle seringue préremplie.

6. Destruction

- Utilisez chaque aiguille, chaque flacon et chaque seringue une seule fois.
- Remettez les capuchons de protection sur les aiguilles de façon à les jeter sans danger.
- Demandez à votre pharmacien comment jeter les aiguilles, le flacon et la seringue utilisés sans aucun danger.