

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Cetrotide^{MD}

Cétrorélix pour injection

0,25 mg cétrorélix (sous forme d'acétate de cétrorélix)
Poudre pour solution, Sous-cutanée

Antagoniste de la GnRH

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Bureau 200
Mississauga, Ontario L5K 2N6

Date de révision :
13 juin 2019

Une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Numéro de contrôle de la présentation : 221823

^{MD} Marque déposée de Zentaris IVF GmbH

TABLE DE MATIÈRES

TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
3.1 Posologie recommandée et modification posologique.....	3
3.2 Administration	4
3.3 Reconstitution	4
3.4 Dose oubliée.....	4
4 SURDOSAGE	4
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	5
5.1 Composition	5
5.2 Forme posologique et conditionnement.....	5
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
6.1 Populations particulières	7
6.1.1 Femmes enceintes	7
6.1.2 Allaitement.....	7
7 EFFETS INDÉSIRABLES	7
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	8
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
8.1 Interactions médicament-médicament	9
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
9.1 Mode d'action	9
9.2 Pharmacodynamique.....	10
9.3 Pharmacocinétique	12
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
13 ESSAIS CLINIQUES	16
13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	16
13.2 Résultats de l'étude	17
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19
15 RÉFÉRENCES	20
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	22

Cetrotide^{MD}
Cérorélix pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CETROTIDE^{MD} (cérorélix pour injection) est indiqué pour la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes qui sont soumises à une stimulation ovarienne contrôlée.

2 CONTRE-INDICATIONS

CETROTIDE (cérorélix pour injection) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'acétate de cérorélix, aux hormones peptidiques extrinsèques, au mannitol, ou à tout composant du récipient. Pour une liste complète, voir Formes Posologiques, Concentrations, Composition, Et Conditionnement
- Hypersensibilité connue à la GnRH ou à tout autre analogue de la GnRH.
- Grossesse confirmée ou soupçonnée et allaitement (voir PRÉCAUTIONS).
- Insuffisance modérée ou grave de la fonction hépatique ou rénale.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

Le traitement de stimulation ovarienne par des gonadotropines (FSH ou hMG) commence le 2^e ou le 3^e jour du cycle. La dose de gonadotropines devrait être ajustée selon la réponse de la patiente. La réponse doit être fondée principalement sur le nombre et la taille des follicules observés à l'échographie, ce qui peut être plus fiable que la quantité d'œstradiol circulant. CETROTIDE (cérorélix pour injection) peut s'administrer par voie sous-cutanée, une fois par jour (dose de 0,25 mg) dans le cadre d'un protocole multidose au début ou au milieu de la phase folliculaire.

Une dose de 0,25 mg de CETROTIDE (cérorélix pour injection) est administrée au jour 5 de la stimulation (le matin ou le soir) ou au jour 6 (le matin). Elle est administrée une fois par jour, à la même heure et en respectant un intervalle de 24 heures, et jusqu'au jour de l'administration de l'hCG.

Lorsque l'évaluation par échographie montre un nombre suffisant de follicules de taille adéquate (≥ 17 mm de diamètre), hCG est administrée pour déclencher l'ovulation et la maturation finale des ovocytes. Aucun traitement par hCG ne devrait être administré si les ovaires répondent de

manière exagérée au traitement par gonadotropines afin de réduire la possibilité de développer le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

3.2 Administration

La première administration de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) 0,25 mg doit être effectuée sous la surveillance d'un médecin et à condition qu'un traitement aux éventuelles réactions allergiques/pseudo-allergiques (notamment l'anaphylaxie potentiellement mortelle) soit disponible immédiatement. Les injections peuvent ensuite être administrées par la patiente elle-même en suivant les instructions de son médecin et pourvu qu'elle soit informée des signes et symptômes caractéristiques de l'hypersensibilité, des conséquences d'une telle réaction et de la nécessité d'une intervention médicale immédiate.

3.3 Reconstitution

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluent nécessaire au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
2 mL	1 mL	1,1 mL	0,25 mg

Le produit parentéral doit être administré par voie sous-cutanée. Utiliser immédiatement après la reconstitution.

Comme avec tous les médicaments parentéraux, les solutions reconstituées devraient être inspectées visuellement pour vérifier si la solution est limpide, s'il y a présence de particules, de précipité, de décoloration et de fuite avant l'administration. Une solution trouble, contenant des particules, un précipité ou qui est décolorée ou qui a une fuite ne devrait pas être utilisée. Jeter toute portion inutilisée.

3.4 Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de CETROTIDE (cétrotérix pour injection), ne pas doubler la dose. Discuter avec votre médecin du moment auquel vous devez recevoir votre prochaine dose. Veuillez vérifier avec votre médecin si vous avez des questions à ce sujet.

4 SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) 0,25 mg ont été signalés chez les patientes, mais aucun effet indésirable n'a été rapporté. En outre, les patientes traitées pour d'autres indications ont bien toléré des doses uniques allant jusqu'à 120 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) sans manifestation de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
sous-cutanée	0,25 mg d'acétate de cétrorélix (en tant que cetorelix acetate), poudre pour solution	Mannitol

5.1 Composition

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à 0,25 mg est une poudre lyophilisée stérile pour l'administration par injection sous-cutanée après avoir été reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, Ph. Eur./USP, fournie dans une seringue pré-remplie de 1,0 mL (pour le flacon de 0,25 mg). Chaque flacon de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à 0,25 mg (schéma posologique multidose) contient 0,25 mg d'acétate de cétrorélix et 54,80 mg de mannitol.

5.2 Forme posologique et conditionnement

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est présenté dans un flacon unidose sous forme stérile lyophilisée contenant 0,25 mg d'acétate de cétrorélix.

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à 0,25 mg est présenté dans une boîte contenant un plateau emballé. Chaque plateau contient : un flacon de verre renfermant 0,25 mg de cétrorélix base, une seringue pré-remplie en verre contenant 1 mL d'eau stérile pour injection Ph. Eur./USP, une aiguille de calibre 20 (jaune), une aiguille de calibre 27 (grise), et deux tampons imbibés d'alcool. Après reconstitution avec le solvant fourni, chaque ml de solution contient 0,25 mg de cétrorélix (base).

Le produit reconstitué ne doit être administré que par injection sous-cutanée.

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) ne contient pas de latex.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) devrait être prescrit par des médecins qui ont de l'expérience dans le traitement de l'infertilité. Avant d'entreprendre un traitement par CETROTIDE (cétrorélix pour injection), il faut exclure tout soupçon de grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Avant le traitement par CETROTIDE (cétrorélix pour injection) les patientes devraient être informées de la durée du traitement et des procédures de suivi. Le risque de réactions indésirables possibles devrait être abordé (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). CETROTIDE (cétrorélix pour injection) ne doit pas être prescrit si une patiente est enceinte. Si CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est prescrit à des patientes qui doivent se l'administrer elles-mêmes, des renseignements sur son utilisation sont donnés dans le feuillet d'information à l'intention de la patiente (voir Information pour les Consommateurs).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études sur le pouvoir carcinogène à long terme de l'acétate de cétrorélix chez les animaux n'ont pas été menées. L'acétate de cétrorélix n'était pas génotoxique *in vitro* (test d'Ames, test HPRT, test d'aberration chromosomique) ou *in vivo* (test d'aberration chromosomique, test des micronoyaux chez la souris). L'acétate de cétrorélix provoque la polyploïdie dans les fibroblastes pulmonaires de hamster chinois-CHL, mais non dans les fibroblastes pulmonaires de hamster chinois V79 ni dans les lymphocytes périphériques cultivés humains ni dans le test des micronoyaux *in vitro* d'une lignée cellulaire CHL.

Système immunitaire

Il faut faire preuve de prudence avec les patientes ayant une hypersensibilité à la GnRH analogue. Ces patientes doivent être attentivement suivies après la première injection, dans un cadre ou un traitement pour les éventuelles réactions allergiques/pseudo-allergiques (notamment l'anaphylaxie potentiellement mortelle) est immédiatement disponible. Par conséquent, il est recommandé qu'un médecin supervise la première administration. Des précautions spéciales doivent être prises chez les femmes ayant des signes et des symptômes de maladies allergiques actives ou des antécédents connus de prédisposition allergique. Le traitement par CETROTIDE (cétrorélix pour injection), n'est pas recommandé chez les femmes ayant des allergies graves.

L'efficacité et l'innocuité (antigénicité et/ou sensibilisation) n'ont pas été évaluées à fond chez les femmes qui doivent subir des cycles multiples de traitement par CETROTIDE (cétrorélix pour injection). Toutefois, une hypersensibilité, une formation d'anticorps et une réaction anaphylactique ont été rapportées avec les analogues de la GnRH. Il faut donc apporter un soin spécial lorsque le médicament est utilisé chez la même patiente pour plus d'un cycle.

Santé sexuelle

Anomalies congénitales :

Il se peut que la prévalence d'anomalies congénitales suivant le recours à des technologies de reproduction assistée (TRA) avec ou sans antagonistes de la GnRH soit légèrement supérieure, comparée aux conceptions spontanées. Toutefois, il n'est pas clairement établi si ce phénomène est lié à des facteurs inhérents à la stérilité du couple ou aux procédures de TRA.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut se manifester au cours ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Cette manifestation est un risque inhérent à la procédure de stimulation par gonadotrophines et dont il faut tenir compte. Une corrélation a été mise en

évidence entre les protocoles alliant gonadotrophines et antagonistes de la GnRH, et la réduction de la période de stimulation, des doses de gonadotrophines et du taux d'estradiol. Cette conclusion pourrait expliquer la réduction du risque de SHO lorsque les antagonistes de la GnRH sont utilisés.

Entrave à la fécondité

L'administration de 0,46 mg/kg d'acétate de cétrorélix pendant 4 semaines n'a pas engendré de fécondation chez les rates, ce qui a été inversé 8 semaines après l'arrêt du traitement.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Lorsqu'il est administré à des rates au cours des sept premiers jours de la grossesse, l'acétate de cétrorélix n'a pas affecté le développement des produits de conception implantés à des doses maximales de 38 µg/kg (environ 1 fois la dose thérapeutique recommandée chez la femme selon la région de la surface corporelle). Toutefois, une dose de 139 µg/kg (environ 4 fois la dose administrée à la femme) a entraîné un taux de résorption et une perte de 100 % après l'implantation.

Lorsqu'il est administré à compter du 6^e jour à court terme à des rates et des lapines gravides, on a observé des résorptions et des pertes totales très précoces chez les rates à des doses de 4,6 µg/kg (0,2 fois la dose administrée à la femme) et chez les lapines à des doses de 6,8 µg/kg (0,4 fois la dose administrée à la femme). Chez les femelles qui sont demeurées gravides, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence d'anomalies fœtales.

La résorption fœtale observée chez les animaux est une conséquence logique du changement des concentrations hormonales qu'exercent les propriétés antigonadotropes de CETROTIDE (cétrorélix pour injection), ce qui pourrait entraîner une perte foetale chez l'humain également. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

6.1.2 Allaitement

On ne sait pas si CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est excrété dans le lait maternel. CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent car de nombreux médicaments sont excrétés par le lait humain, et car les effets de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) sur le lait maternel et/ou les enfants nourris avec du lait maternel sont encore inconnus.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) a été évaluée dans des études cliniques auprès de 949 patientes soumises à une stimulation ovarienne contrôlée. Les femmes étaient

âgées entre 19 et 40 ans (moyenne : 32 ans) dont 94,0 % étaient de race blanche. CETROTIDE (cétrotérix pour injection) a été administré à des doses variant entre 0,1 mg et 5 mg soit sous forme unidose ou multidose.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 3 – Effets indésirables chez les patients dans l'études cliniques de la stimulation ovarienne contrôlée

Effets Indésirables (Terme privilégié de l'OMS)	CETROTIDE (cétrotérix pour injection) N=949 % (n)
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne Légère à modérée (stade I et II de l'OMS) Grave (stade III de l'OMS)	5,7 (54) 0,53 (5)
Nausée	1,3 (12)
Céphalée	1,1 (10)

Au Tableau 3 figurent les manifestations indésirables systémiques observées depuis le début du traitement par CETROTIDE (cétrotérix pour injection) jusqu'à la confirmation de la grossesse par échographie pour les patientes traitées par CETROTIDE (cétrotérix pour injection) et soumises à une stimulation ovarienne contrôlée.

Des réactions locales au site d'injection (p. ex. : douleurs, rougeurs, prurit tuméfié, érythème, hématome et/ou irritation au site d'injection) ont fréquemment été signalées. Elles étaient temporaires et de faible intensité dans la plupart des cas. Des cas peu courants de réactions allergiques générales/pseudo-allergiques, notamment des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles, ont été observés.

Deux cas d'enfant mort-né ont été rapportés dans les études de Phase 3 sur CETROTIDE (cétrotérix pour injection).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

Au cours ou à la suite d'une stimulation ovarienne contrôlée, il est courant qu'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne légère à modérée (stade I ou II de l'OMS) puisse se produire. Ce syndrome doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation avec des gonadotropines (se référer à la monographie de produit de la gonadotropine en question pour les symptômes d'alarme, etc.).

Dans ce syndrome potentiellement grave, les ovaires sont massivement hypertrophiés et il y a épanchement du volume du liquide intravasculaire dans l'espace péritonéal, entraînant une

hypovolémie, une oligurie, une hémococoncentration et des ascites massives. Le syndrome peut habituellement être évité en surveillant étroitement la patiente et en n'ayant pas recours aux hCG si la réponse des ovaires devient excessive.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave (stade III de l'OMS) est peu courant.

ANOMALIES CONGÉNITALES

Des études de suivi clinique de 316 nouveau-nés de femmes qui avaient reçu CETROTIDE (cétrotérix pour injection) ont été revues. Un des jumeaux nouveau-nés avait une anencéphalie à la naissance et n'a survécu que quatre jours. L'autre jumeau était normal. D'autres observations faites au cours du suivi des nourrissons incluaient un enfant ayant une anomalie de la cloison interventriculaire et un enfant atteint de glaucome congénital bilatéral.

Quatre grossesses qui se sont terminées par un avortement thérapeutique dans les études de Phase 2 et de Phase 3 sur la stimulation ovarienne contrôlée comportaient des anomalies majeures (hernie diaphragmatique, trisomie 21, syndrome de Klinefelter, multiples malformations et trisomie 18). Dans trois de ces quatre cas, la méthode de fécondation utilisée était l'injection intracytoplasmique de sperme; dans le quatrième cas, la méthode utilisée était la fécondation *in vitro*.

Les anomalies congénitales mineures rapportées incluent : mamelon surnuméraire, strabisme bilatéral, imperforation de l'hymen, naevus congénital, hémangiome et syndrome QT.

La relation de cause à effet entre les anomalies rapportées et CETROTIDE (cétrotérix pour injection) est inconnue. Plusieurs facteurs, qu'ils soient génétiques ou autres (notamment, mais non limités à l'injection intracytoplasmique de sperme, la fécondation *in vitro*, les gonadotropines et la progestérone) rendent le système d'attributions causales difficile à étudier.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec CETROTIDE (cétrotérix pour injection). Dans les études cliniques, aucune interaction entre les gonadotropines exogènes et CETROTIDE (cétrotérix pour injection) n'a été observée.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

CETROTIDE (cétrotérix pour injection) est un décapeptide synthétique ayant une activité antagoniste sur la gonadolibérine (GnRH). L'acétate de cétrotérix est un analogue de la GnRH endogène avec des substitutions des acides aminés aux positions 1, 2, 3, 6, et 10. La formule moléculaire est la suivante : acétyl-D-3-(2'-naphtyl)-alanine-D-4-chlorophénylalanine-D-3-(3'-pyridyl)-alanine-L-serine-L-tyrosine-D-citruline-L-leucine-L-arginine-L-proline-D-alanine-amide et son poids moléculaire est de 1431,06, calculé comme la base sans anhydride.

GnRH active la production et la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) des cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. En raison d'une réaction positive à l'œstradiol au milieu du cycle, la libération de GnRH est accrue entraînant un pic de LH. Ce pic de LH active l'ovulation du follicule dominant, la reprise de la méiose de l'ovocyte et par la suite la lutéinisation comme l'indique l'augmentation des taux de progestérone.

CETROTIDE (cétrotérix pour injection) entre en compétition avec la GnRH endogène pour se lier aux récepteurs de la membrane des cellules de l'hypophyse et contrôle par conséquent la libération de LH et de FSH de manière proportionnelle à la dose administrée. Le début de l'inhibition de LH est d'environ deux heures avec une dose de 0,25 mg. Cette inhibition est maintenue par le traitement continu et l'effet est plus marqué sur la LH que sur la FSH. Une libération initiale des gonadotropines endogènes n'a pas été décelée avec l'administration de CETROTIDE (cétrotérix pour injection), ce qui correspond à un effet d'antagoniste.

Les effets de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) sur la LH et la FSH sont réversibles après l'arrêt du traitement. Chez les femmes, CETROTIDE (cétrotérix pour injection) retarde le pic de LH et par le fait même l'ovulation, de manière proportionnelle à la dose administrée. La concentration de FSH n'est pas affectée aux doses utilisées durant la stimulation ovarienne contrôlée. Il a été démontré que l'effet était maintenu avec l'administration d'une dose de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) aux 24 heures.

9.2 Pharmacodynamique

Humaine :

La GnRH déclenche la production et la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) des cellules gonadotropes antéhypophysaires. En raison d'une réaction positive de l'œstradiol au milieu du cycle, la libération de GnRH est améliorée entraînant un pic de LH. Ce pic de LH déclenche l'ovulation du follicule dominant, la reprise de la méiose des ovocytes et, par la suite, la lutéinisation comme l'indiquent les concentrations élevées de progestérone.

CETROTIDE (cétrotérix pour injection) entre en compétition avec la GnRH endogène pour la liaison aux récepteurs de la membrane de cellules de l'hypophyse et contrôle par conséquent la libération de LH et de FSH de manière proportionnelle à la dose administrée. Le début de l'inhibition de LH est d'environ une heure avec une dose de 3 mg et de deux heures avec une dose de 0,25 mg. Cette inhibition est maintenue par le traitement continu et l'effet est plus marqué sur la LH que sur la FSH. Une libération initiale des gonadotropines endogènes n'a pas été décelée avec l'administration de CETROTIDE (cétrotérix pour injection), ce qui correspond à un effet d'antagonisme.

Les effets de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) sur la LH et la FSH sont réversibles après l'arrêt du traitement. Chez les femmes, CETROTIDE (cétrotérix pour injection) retarde le pic de LH et par le fait même l'ovulation, de manière proportionnelle à la dose administrée. La concentration de FSH n'est pas affectée aux doses utilisées durant la stimulation ovarienne contrôlée. À la suite de l'administration d'une dose unique de 3 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection), on a établi une durée d'action d'au moins 4 jours. Il a été démontré que l'effet

était maintenu avec l'administration d'une dose de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) aux 24 heures.

Animale :

Le décapeptide cétrorélix (acétate de cétrorélix pour injection) se caractérise comme étant un antagoniste puissant de l'hormone de la libération de la lutéinostimuline (LH-RH) dans divers modèles *in vitro* et animal. Dans les expériences correspondantes, il a été démontré que cétrorélix se lie de manière compétitive et avec une grande affinité aux récepteurs hypophysaires de LH-RH et, par conséquent, provoque une forte inhibition des gonadotropines en fonction de la dose et par la suite la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles. Correspondant à ce mode d'action complètement différent en comparaison avec les agonistes de LH-RH, l'inhibition hormonale est déclenchée en quelques heures après le début du traitement par cétrorélix et évite ainsi l'effet de pic. D'autre part, l'administration d'un agoniste de LH-RH peut neutraliser les effets inhibiteurs d'un antagoniste, indiquant la liaison concurrentielle de cétrorélix aux récepteurs hypophysaires.

En raison du sevrage hormonal provoqué par des doses suffisamment élevées, on observe une interruption de la fonction reproductive chez les animaux mâles et femelles, laquelle est réversible à la fin du traitement. Le principe pharmacologique de l'inhibition hormonale est également démontré par l'inhibition de la croissance et la régression de tumeurs sensibles aux hormones de types histologiques différents. Au cours d'un traitement quotidien prolongé d'une durée de 16 semaines, aucun échappement de l'inhibition de la croissance de la tumeur n'a été observé et après la dose élevée initiale, une dose d'entretien réduite a été complètement active. En raison de la grande stabilité de la molécule de cétrorélix en comparaison avec la LH-RH naturelle, la demi-vie d'élimination du composé actif après l'administration sous-cutanée est prolongée, une condition préalable pour une durée d'action prolongée. Cette hypothèse est corroborée par le fait que le métabolite principal de cétrorélix dans la bile du rat n'a pas d'activité pharmacologique.

La présence des récepteurs LH-RH a été également démontrée dans une variété de tissus de tumeurs bénignes et malignes et peut, par conséquent, former la base des effets non hormonodépendants, bien que la concentration nécessaire pour de tels effets dépassent ceux qui sont nécessaires pour l'inhibition hormonale. Par conséquent, il est peu probable que le traitement par cétrorélix, en doses suffisantes pour inhiber les gonadotropines hypophysaires, ait une influence pertinente sur la fonction physiologique des cellules portant le récepteur LH-RH. De plus, il a été découvert que cétrorélix a une spécificité élevée vis-à-vis les récepteurs, puisqu'il ne se lie pas aux autres récepteurs de cette famille de récepteurs.

Dans les études pharmacologiques sur l'innocuité, le profil de cétrorélix a été très favorable. Contrairement aux antagonistes antérieurs, cétrorélix n'a pas provoqué d'effets secondaires liés à l'histamine. On n'a observé aucune réaction anaphylactoïde, ni de réaction indésirable sur les fonctions cardio-vasculaire, respiratoire, rénale, hépatique et gastro-intestinale ou le système nerveux central. En se fondant sur ces constatations, cétrorélix a un rapport risque-bienfait positif en ce qui concerne son emploi clinique.

9.3 Pharmacocinétique

Humaine :

Les paramètres pharmacocinétiques de doses unique et multiple de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) chez les femmes adultes en santé sont résumés au Tableau 4.

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) à la suite d'une administration sous-cutanée d'une dose unique de 3 mg ou de 0,25 mg, ou de plusieurs doses de 0,25 mg (par jour pendant 14 jours)

	Dose unique 3 mg	Dose unique 0,25 mg	Dose multiple 0,25 mg
Nombre de sujets	12	12	12
t_{max}^* [h]	1,5 (0,5 – 2)	1,0 (0,5 – 1,5)	1,0 (0,5 – 2)
$t_{1/2}^*$ [h]	62,8 (38,2 – 108)	5,0 (2,4 – 48,8)	20,6 (4,1 – 179,3)
C_{max} [ng/ml]	28,5 (22,5 – 36,2)	4,97 (4,17 – 5,92)	6,42 (5,18 – 7,96)
ASC [ng·h/ml]	536 (451 – 636)	31,4 (23,4 – 42,0)	44,5 (36,7 – 54,2)
CL [†] [ml/min·kg]	1,28 ^a		
V _z [†] [l/kg]	1,16 ^a		

Moyenne géométrique (IC 95 %), [†]moyenne arithmétique, ou * médiane (min-max)

t_{max} Temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximum

$t_{1/2}$ Demi-vie d'élimination

C_{max} Concentration plasmatique maximum; $C_{ss, max}$ dose multiple

ASC Aire sous la courbe; ASC_{0-inf} , dose unique; ASC_r dose multiple

CL Clairance plasmatique totale

V_z Volume de distribution

^a Selon l'administration i.v. (n=6, étude séparée 0013)

Absorption : CETROTIDE (cétrotérix pour injection) est rapidement absorbé à la suite d'une injection sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes environ une à deux heures après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) à la suite d'une administration par voie sous-cutanée à des femmes en santé est d'environ 85%.

Distribution : Le volume de distribution de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) à la suite d'une dose intraveineuse unique de 3 mg est d'environ 1 L/kg. La liaison des protéines *in vitro* au plasma humain est de 86%.

Les concentrations de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) dans le liquide folliculaire et plasmatique étaient semblables le jour de la collecte des ovules chez les patientes soumises à la stimulation ovarienne contrôlée. Suite à une administration sous-cutanée de 0,25 mg et 3 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection), les concentrations plasmatique de cétrotérix étaient au-dessous ou dans l'intervalle de la limite de quantification le jour de la collecte des ovules et de la transplantation d'embryon.

Métabolisme : Suite à une administration sous-cutanée de 10 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à des femmes et des hommes, CETROTIDE (cétrorélix pour injection) et de faibles quantités de peptides (1-9), (1-7), (1-6) et (1-4) ont été retrouvés dans des prélèvements de bile pendant 24 heures.

Dans les études *in vitro*, CETROTIDE (cétrorélix pour injection) a été stable lors du métabolisme de première et de deuxième phase. CETROTIDE (cétrorélix pour injection) a été transformé en peptidases, et le peptide (1-4) a été le métabolite prédominant.

Excrétion : Suite à une administration sous-cutanée de 10 mg de cétrorélix à des femmes et des hommes, seulement le cétrorélix inchangé a été détecté dans l'urine. En 24 heures, cétrorélix et de faibles quantités de peptides (1-9), (1-7), (1-6) et (1-4) ont été retrouvés dans les prélèvements de bile. Deux à quatre pour cent de la dose a été éliminé dans l'urine sous forme de cétrorélix inchangé, alors que 5 à 10 % a été éliminé sous forme de cétrorélix et de quatre métabolites dans la bile. Par conséquent, seulement 7 à 14 % de la dose totale est demeurée inchangée dans l'urine et la bile pendant un maximum de 24 heures. Le reste de la dose peut ne pas avoir été récupéré parce que le prélèvement de bile et d'urine n'a pas été fait pour une période de temps plus longue.

Animale :

Absorption : Les deux peptides radiomarqués différemment ont été absorbés rapidement et complètement par les rats et les chiens à la suite d'une administration sous-cutanée unique de 0,1 mg/kg. La biodisponibilité absolue suite à l'administration sous-cutanée est d'environ 100 % chez les rats et les chiens et une proportionalité de la dose peut être observée en ce qui a trait à l'ASC dans un intervalle posologique de 0,02 à 0,5 mg/kg.

Distribution : La distribution de cétrorélix est rapide. Les concentrations maximales [¹⁴C] dans les tissus pourraient être en grande partie mesurées dans les premières heures après l'administration. Les organes cibles du marquage Arg ainsi que le marquage D-Phe sont les organes d'élimination et d'excrétion (rein, foie, intestins) et les organes contenant les sites de liaisons LH-RH (hypophyse, ovaires, surrénales). En raison de la métabolisation, les longues demi-vies terminales ($t_{1/2}$) du marquage Arg dans le plasma et les organes ne reflètent pas le comportement de cétrorélix lui-même comme l'ont prouvé les investigations avec le marquage D-Phe.

Métabolisme : Les investigations métaboliques (*in vivo*) utilisant le marquage Arg démontrent que le peptide est dégradé en endo- ou en exopeptidases. L'acide aminé radiomarqué Arg est libéré et pénètre les voies métaboliques de l'organisme animal. Ce qui vient expliquer la longue demi-vie ($t_{1/2}$) dans le plasma et les organes, l'élimination d'urée radiomarquée dans l'urine et l'expiration de CO₂ [¹⁴C]. En administrant le marquage D-Phe, des fragments de peptide sont décelés dans la bile et les fèces des rats et des chiens. Le composé d'origine a été excrété dans l'urine seulement.

Excrétion : Le bilan d'excrétion du marquage D-Phe est d'environ 100 % lorsque des échantillons cumulatifs ont été recueillis dans un pot. Le prélèvement fractionné d'urine et de fèces a entraîné une perte du radiomarquage ce qui est possiblement dû à une liaison non spécifique observée du peptide aux surfaces du vaisseau, mais en dépit de ce fait le bilan d'excrétion du marquage D-Phe-label est de >90 %.

Populations particulières et états pathologiques

Il n'y a aucune preuve de différences dans les paramètres pharmacocinétiques pour CETROTIDE (cétrorélix pour injection) entre les patientes en santé et les patientes soumises à la stimulation ovarienne contrôlée.

Enfants : Des investigations pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez les enfants (voir PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées : Des investigations pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez les personnes âgées (voir PRÉCAUTIONS).

Origine ethnique : Les différences pharmacocinétiques des différentes races n'ont pas été déterminées.

Insuffisance hépatique : Des investigations pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez les sujets ayant une altération de la fonction hépatique.

Insuffisance rénale : Des investigations pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez les sujets ayant une altération de la fonction rénale.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Pharmacie/clinique : Conserver à une température comprise entre 2 et 8 °C (dans un réfrigérateur).

Patient : Conserver à une température comprise entre 2 et 8 °C (dans un réfrigérateur). Il est permis d'entreposer ce produit à une température pouvant aller jusqu'à 30 °C pendant une période maximale de trois mois.

Ne pas congeler. Garder le contenant dans sa boîte pour le protéger de la lumière. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

La solution devrait être utilisée immédiatement après sa préparation. Chaque flacon et chaque seringue ne doivent être utilisés qu'une seule fois.

Garder le médicament hors de la portée des enfants.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

N'utilisez la seringue et les aiguilles qu'une seule fois. Jetez la seringue et les aiguilles immédiatement après usage dans votre contenant imperforable, un contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant imperforable ayant un couvercle étanche.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

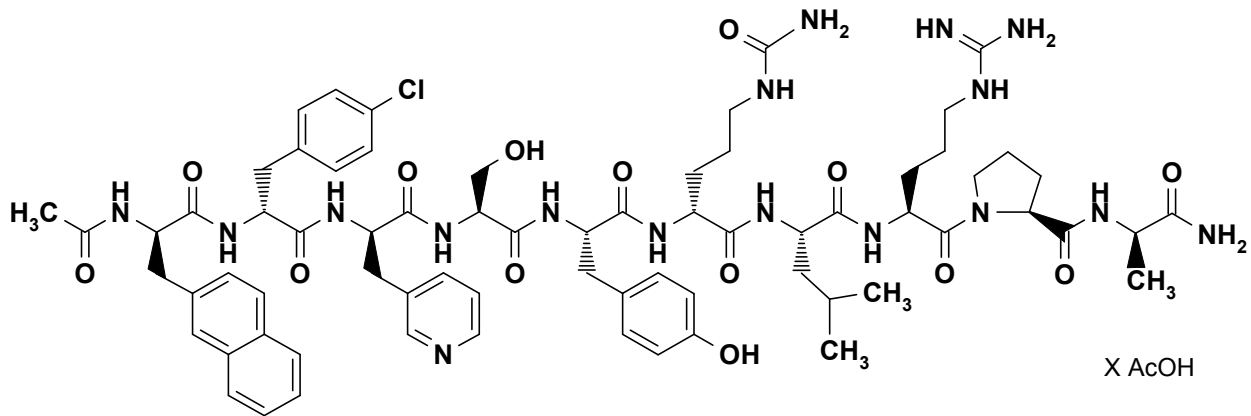
Nom propre/usuel : Acétate de cétrorélix

Autre nom : Antagoniste de la GnRH

Nom chimique : Ac-D-Nal-D-p-Cl-Phe-D-Pal-ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂

Masse moléculaire : 1431.06 g/mol (base); 1490.11 g/mol (monoacétate);
1519.58 g/mol (comme base x 1,5 acétate s base x 1.5 acetate)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques:

Forme physique : poudre blanche

Solubilité :

Eau	8 mg/mL
Eau/mannitol	5 mg/mL
Acide acétique (30 %)	50 mg/mL
Tampon de phosphate de sodium pH 7,4	1 mg/mL
Dichlorométhane	Insoluble (<0,5 mg/mL)

Point de fusion : 232,1 °C rsd = ± 0,69 % (n=6)

Polymorphisme : amorphe (norme de référence du spectre de diffraction radiographique de l'acétate de cétrorélix – preuves de structure chimique)

pH : 5,6 (0,1 % dans l'eau)

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 5 – Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques dans la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes qui sont soumises à une stimulation ovarienne contrôlée

No de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
2	Phase 2 (dosage)	3 mg, dose unique par cycle de traitement, sous-cutanée	732	32 ans	Femmes
1	Phase 3	3 mg, dose unique par cycle de traitement, sous-cutanée			
2	Phase 3	0,25 mg, dosage multiple par cycle de traitement, sous-cutanée			

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) a été administré à sept cent trente-deux (732) patientes dans le cadre de 5 études cliniques (deux études de détermination de la dose de Phase 2 et trois études de Phase 3). La population de l'étude clinique était composée de sujets de race blanche (95,5 %) et de race noire, asiatique, arabe et autres (4,5 %). Les femmes étaient âgées entre 19 et 40 ans (âge moyen : 32 ans). Les études ont exclu les sujets ayant le syndrome de Stein-Leventhal, les sujets dont la réserve ovarienne était faible ou inexistante et les sujets atteints d'endométriose de stade III-IV.

Deux schémas posologiques ont été examinés dans ces études cliniques, soit une dose unique par cycle de traitement ou des doses multiples. Au cours des études de Phase 2, une dose unique de 3 mg a été établie comme étant la dose efficace minimale pour l'inhibition des pics prématurés de LH avec une période de protection d'au moins 4 jours. Lorsque des doses multiples de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) ont été administrées, il a été établi que 0,25 mg était la dose efficace minimale. L'étendue et la durée de la suppression de LH est fonction de la dose.

Dans le programme des études de Phase 3, l'efficacité de la dose unique de 3 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) et du schéma posologique multidose de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) a été établie séparément dans deux études cliniques appropriées et bien contrôlées en utilisant des groupes de comparaison actifs. Une troisième étude clinique non comparative a évalué seulement le schéma posologique multidose de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection). Le traitement de stimulation ovarienne par la FSH recombinante ou les gonadotropines humaines de femmes ménopausées (hMG) a été instauré le deuxième ou le troisième jour d'un cycle menstruel normal. La dose de gonadotropines a été administrée selon la disposition et la réponse de chaque patiente.

Dans l'étude sur le schéma posologique de la dose unique, 3 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) a été administré le jour de la stimulation ovarienne contrôlée lorsque des concentrations adéquates d'œstradiol (400 pg/mL) ont été obtenues, habituellement le jour 7 (variation du jour 5 à 12). Si des gonadotropines chorioniques humaines (hCG) n'étaient pas administrées en moins de 4 jours de la dose de 3 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection), alors 0,25 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) était administré quotidiennement 96 heures après l'injection de 3 mg jusqu'au jour de l'administration de hCG inclusivement.

Dans les deux études sur le schéma posologique multidose, 0,25 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) a été administré le cinquième ou le sixième jour de la stimulation ovarienne contrôlée. L'administration des gonadotropines et de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) s'est poursuivie chaque jour (schéma posologique multidose) jusqu'à l'injection de hCG.

13.2 Résultats de l'étude

Dans les deux études de comparaison actives, les résultats ont démontré qu'à la stimulation les jours 6/7, il y avait une plus grande quantité de follicules dans le groupe de patientes recevant CETROTIDE (cétrotérix pour injection) que dans les groupes de comparaison. Cette situation a changé le jour de l'administration de hCG, lorsque le nombre de petits follicules (11-14 mm) était généralement plus faible dans le groupe CETROTIDE (cétrotérix pour injection) que dans les groupes de comparaison. Il n'y a eu aucune différence ou seulement une légère différence pour ce qui est des follicules moyens ou gros (20 mm et plus) le jour de l'administration de hCG.

La concentration d'œstradiol a augmenté continuellement et une augmentation marquée de la concentration d'œstradiol a été observée le jour précédant l'administration de hCG aux deux groupes [CETROTIDE (cétrotérix pour injection) et groupe de comparaison]. Le jour de l'administration de hCG, la concentration d'œstradiol était nettement plus élevée et l'augmentation était plus rapide dans les groupes de comparaison que dans le groupe CETROTIDE (cétrotérix pour injection). Cette concentration plus élevée d'œstradiol dans les groupes de comparaison correspond à un plus grand nombre de petits follicules dans ce groupe.

Le taux de fécondation avec l'emploi du traitement par CETROTIDE (cétrotérix pour injection) par rapport au groupe de comparaison a été également semblable.

La collecte des ovocytes suivie de la fécondation *in vitro* (FIV) ou de l'injection intracytoplasmique de sperme (IICS) ainsi que la transplantation d'embryon (TE) a été effectuée par la suite. Les résultats obtenus avec CETROTIDE (cétrotérix pour injection) sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 – Résultats des études cliniques de Phase 3 avec CETROTIDE (cétrotérix pour injection) Schéma posologique unidose (ud) de 3 mg et schéma posologique multidose (md) de 0,25 mg.

Paramètre	CETROTIDE (cétrotérix pour injection) 3 mg (ud, étude comparative active)	CETROTIDE (cétrotérix pour injection) 0,25 mg (md, étude comparative active)	CETROTIDE (cétrotérix pour injection) 0,25 mg (md, étude non comparative)
Nombre de sujets	115	159	303
hCG administrée [%]	98,3	96,2	96,0
Collecte d'ovocytes [%]	98,3	94,3	93,1
Pic de LH [%] (LH \geq 10 U/L et P ^a \geq 1 ng/mL) ^b	0,0	1,9	1,0
Estradiol sérique [pg/mL] au jour de l'administration de hCG ^{c,d}	1125 (470 – 2952)	1064 (341 – 2531)	1185 (311 – 3676)
LH sérique [U/L] au jour de l'administration de hCG ^{c,d}	1,0 (0,5 – 2,5)	1,5 (0,5 – 7,6)	1,1 (0,5 – 3,5)
Nombre de follicules \geq 11 mm le jour de l'administration de hCG ^e	11,2 \pm 5,5	10,8 \pm 5,2	10,4 \pm 4,5
Nombre d'ovocytes : FIV ^e IICS ^e	9,2 \pm 5,2 10,0 \pm 4,2	7,6 \pm 4,3 10,1 \pm 5,6	8,5 \pm 5,1 9,3 \pm 5,9
Taux de fécondation : FIV ^e IICS ^e	0,48 \pm 0,33 0,66 \pm 0,29	0,62 \pm 0,26 0,63 \pm 0,29	0,60 \pm 0,26 0,61 \pm 0,25
Nombre d'embryons transplantés ^e	2,6 \pm 0,9	2,1 \pm 0,6	2,7 \pm 1,0
Taux de grossesse clinique [%]			
Par tentative	22,6	20,8	19,8
Par sujet avec transplantation d'embryons	26,3	24,1	23,3

^a Progestérone

^b Suite à l'instauration du traitement par CETROTIDE (cétrotérix pour injection)

^c Valeurs le matin

^d Médiane avec le 5^e – 95^e percentile

^e Écart type moyen

En plus de la fécondation *in vitro* (FIV) et de l'injection intracytoplasmique de sperme (IICS), une grossesse a été obtenue par insémination intra-utérine. Dans les cinq études de Phase 2 et de Phase 3, 184 grossesses ont été rapportées sur un total de 732 patientes (dont 21 grossesses à la suite de la mise en place d'embryons cryoconservés dégelés).

Dans le groupe recevant 3 mg, 9 patientes ont reçu une dose additionnelle de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) et deux autres patientes ont reçu deux doses additionnelles de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrotérix pour injection). Le nombre médian de jours du traitement multidose par CETROTIDE (cétrotérix pour injection) était de 5 jours (écart de 1 à 15) dans les deux études.

Des données limitées sont disponibles sur l'administration répétée de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) chez une même patiente (pendant plusieurs cycles). En conséquence, on ne sait pas (jusqu'à maintenant) si l'efficacité demeure inchangée ou si une immunogénicité et/ou la sensibilisation se développent avec l'emploi de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) chez une même patiente pendant plus d'un cycle.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le cétrorélix en tant qu'acétate de cétrorélix est conçu pour l'injection sous-cutanée pour le contrôle de la sécrétion des gonadotropines endogènes au cours d'un programme de fertilité chez les femmes (dose quotidienne : 0,25 mg/j, environ 0,004 mg/kg de poids corporel pendant 3 à 10 jours). Par conséquent, les études précliniques de toxicité utilisant l'administration parentérale sont utiles pour évaluer l'innocuité et prédire la toxicité possible pour les organes. L'acétate de cétrorélix a été injecté fraîchement préparé dans une solution aqueuse, principalement comme une solution de mannitol à 0,3 mol/L.

Divers changements aux organes cibles, directement ou indirectement liés aux effets pharmacodynamiques, n'ont pas démontré de propriétés progressives et étaient morphologiquement et/ou fonctionnellement réversibles après l'arrêt du traitement.

Les constatations décrites étaient qualitativement similaires chez les rongeurs et les non-rongeurs.

Il n'y a eu aucune toxicité directe pour les organes cibles au cours des expériences de toxicité aiguë, subaiguë et chronique chez les rats et les chiens. De plus, aucun signe clinique d'intolérance locale médicamenteuse après les injections intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée (et intra-artérielle et paraveineuse) n'a été observé chez les lapins et les chiens. Une réaction fréquente à un dépôt de corps étranger est une légère inflammation locale et/ou l'accumulation de macrophages/monocytes, mais ces réactions sont temporaires. L'acétate de cétrorélix n'a révélé aucune propriété de sensibilisation par contact.

Aucun effet tératogène n'a été décelé chez les rats et les lapins, mais des résorptions précoces et des augmentations liées à la dose de pertes d'implantation ont été observées, comme prévu par l'action pharmacodynamique de cétrorélix. Par conséquent, le traitement pendant la grossesse est contre-indiqué. Le cétrorélix n'a eu aucune influence sur le développement embryonnaire précoce et l'implantation (jours 0-7 de la grossesse après l'injection sous-cutanée à des rates) à la dose maximale de 0,25 mg/jour, comme le prévoit l'indication de la stimulation ovarienne contrôlée avec l'administration répétée.

Il a également été démontré qu'après l'administration répétée, les organes de reproduction atrophiés ont retrouvé leur structure morphologique normale et que la fertilité normale a été rétablie.

Les tests de mutagénicité ont été négatifs sans équivoque pour les résultats d'aberration chromosomique et de mutation génique. Un taux plus élevé de polypléidie a été observé *in vitro* à des concentrations cytotoxiques dans l'un (CHL/IU) des trois différents types de cellules, montrant les caractéristiques instables du caryotype. Le résultat n'est pas considéré comme étant d'une pertinence toxicologique ni pratique.

Il n'y a aucune objection d'un point de vue toxicologique d'utiliser l'acétate de cétrorélix pour le traitement proposé à court terme et à faible dose – 0,25 mg par jour pendant environ 3 à 10 jours selon les instructions.

15 RÉFÉRENCES

1. Duijkers I, Klipping C, Willemsen W, Krone D, Schneider E, Niebch G, Hermann R: *Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in healthy female volunteers*. Hum Reprod 1998; 13 (9): 2392-2398.
2. Sommer L, Zanger K, Dyong T, Dorn C, Luckhaus J, Diedrich K, Klingmüller D: *Seven-day administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in normal cycling women*. Eur J Endocrinol 1994; 131 (3):280-285.
3. Leroy I, d'Acreont M, Brailly-Tabard S, Frydman R, de Mouzon J, Bouchard Ph.: *A single injection of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist (Cetrorelix) postpones the luteinizing hormone (LH) surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge*. Fertil Steril 1994; 62 (3):461-467.
4. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, Al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmüller D: *Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by gonadotropin-releasing hormone Antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation* Hum Reprod 1994; 9(5):788-791
5. Felderbaum R, Reissmann T, Kupker W, Al-Hasani S, Bauer O, Schill T, Zoll C, Diedrich C, Diedrich, K: *Hormone profiles under ovarian stimulation with Human Menopausal Gonadotropin (hMG) and concomitant administration of the Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)-antagonist Cetrorelix in different dosages*. J Ass Reprod Gent 1996; 13 (3):216-22; Abstract on IXth World Congress on IVF and Alternate Assisted Reproduction, Vienna, 1995.
6. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally A, Schally A.: *Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: An overview*. Hum Reprod 1995; 10(8):1974-1981.
7. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taieb J, Selva J, Frydman R: *The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program*. Fertil Steril 1994; 62 (3):468-476.
8. Albano C, Smitz J, Tournaye H, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P: *Luteal phase and clinical outcome after human menopausal gonadotropin/gonadotropin releasing hormone antagonist treatment for ovarian stimulation in in-vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles*. Hum Reprod 1999; 14 (6):1426-1430.
9. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Alvarez S, Bouchard P, Frydman R: *A prospective randomized study comparing the use of HMG versus rec-FSH with the single dose GnRH antagonist (Cetrorelix) protocol in IVF-embryo transfer*. Hum Reprod 1999; 14 (Abstract

Book 1):61; Abstract O-111 of the 15th Annual Meeting of the ESHRE, Tours, France, June 26-30 1999.

10. Olivennes F, Rongières C, Fanchin R, Frydman R: *Perspectives de l'utilisation des Antagonistes du GnRH*. *Contracept Fertil sex* 1998; 26 (3):187-188.
11. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. *Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol: meta-analysis*. *Arch Gynecology Obstetrics*. 2001; 265(4): 175-182

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Cetrotide^{MD} Cétrorélix pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **CETROTIDE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CETROTIDE**.

Pourquoi CETROTIDE est-il utilisé?

CETROTIDE empêche dans votre organisme la libération d'un ovule par l'ovaire (ovulation). Il est utilisé dans le cadre des techniques de reproduction assistée pour vous aider à devenir enceinte.

Comment CETROTIDE agit-il?

CETROTIDE bloque l'effet d'une hormone naturelle, appelée gonadolibérine (GnRH). La GnRH contrôle la sécrétion d'une autre hormone, l'hormone lutéinisante (LH). La LH est l'hormone qui commence l'ovulation (libération de l'ovule) au cours du cycle menstruel. CETROTIDE règle l'ovulation afin qu'elle ait lieu au meilleur moment pour que vous tombiez enceinte.

Quels sont les ingrédients de CETROTIDE?

Ingrédients médicinaux : cétrorélix (sous forme d'acétate de cétrorélix)
Ingrédients non médicinaux : mannitol

CETROTIDE est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Poudre pour solution 0,25 mg.

Ne prenez pas CETROTIDE si:

- vous êtes allergique au cétrorélix ou au mannitol, qui sont les ingrédients de CETROTIDE
- vous êtes allergique à tout composant du contenant de CETROTIDE
- vous êtes allergique à des médicaments appelés hormones peptidiques
- vous êtes allergique à une hormone appelée gonadolibérine (GnRH) ou à des médicaments appelés analogues de la GnRH
- vous êtes enceinte ou pensez être enceinte
- vous allaitez
- vous avez des problèmes de foie modérés ou graves
- vous avez des problèmes de rein modérés ou graves

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CETROTIDE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prenez actuellement, ou vous avez pris récemment, d'autres médicaments y

- compris des médicaments en vente libre
- si vous avez une allergie active
- si vous avez eu des allergies dans le passé

Autres mises en garde à connaître :

CETROTIDE vous sera prescrit par un médecin expérimenté dans les techniques de reproduction assistée.

Utilisation de CETROTIDE pendant plus d'un cycle :

L'expérience de l'utilisation de CETROTIDE pendant plus d'un cycle est limitée. Votre médecin évaluera soigneusement quels sont les bienfaits et les risques pour vous si vous devez l'utiliser pendant plus d'un cycle.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

Pendant ou après la prise de médicaments qui stimulent vos ovaires, un **syndrome d'hyperstimulation ovarienne** peut survenir. En cas de **syndrome d'hyperstimulation ovarienne**, vos ovaires grossissent, et il se peut que vous éprouviez des ballonnements et des douleurs dans l'abdomen. Bien que cet effet soit peu courant, il peut être grave et mettre la vie en danger. Dans les cas graves, une hospitalisation peut être nécessaire.

Anomalies Congénitales et mortalité :

Les anomalies congénitales peuvent être légèrement plus fréquentes chez les bébés conçus à l'aide des technologies de reproduction assistée (ART) que chez ceux conçus de façon naturelle. Au cours d'essais cliniques dans lesquels 949 femmes ont été traitées par CETROTIDE, il y a eu deux enfants mort-nés.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Dose habituelle :

- La dose recommandée de CETROTIDE est de 0,25 mg une fois par jour en injection sous la peau.
- L'injection doit être faite chaque jour à la même heure (toutes les 24 heures).

Comment prendre CETROTIDE :

- CETROTIDE est injecté sous la peau dans la partie inférieure de votre abdomen.
- Il faut que votre médecin supervise votre première injection.
- Après votre première injection, vous pouvez injecter CETROTIDE toute seule, si votre médecin vous a dit comment le faire et ce que vous devez faire en cas de réaction allergique.
- Votre médecin vous dira quels jours vous devez prendre CETROTIDE.
- Utilisez toujours CETROTIDE exactement comme votre médecin vous a dit de le faire.
- Vérifiez auprès de votre médecin si vous n'êtes pas certaine de la façon de le prendre.
- Si vous injectez CETROTIDE plus de deux jours d'affilée, vous devez l'injecter chaque jour

à un endroit différent de la partie inférieure de votre abdomen.

- Utilisez CETROTIDE immédiatement après l'avoir préparé pour l'administration.

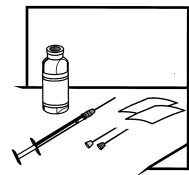
Préparation de CETROTIDE?

1. Nettoyez votre plan de travail avec du savon et de l'eau.

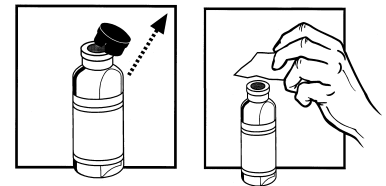


2. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau et essuyez-les avec une serviette propre.

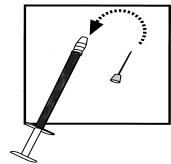
3. Étalez tout ce dont vous avez besoin sur une surface propre : un flacon de CETROTIDE, une seringue pré-remplie, une aiguille de mélange (marque jaune), une aiguille pour l'injection (marque grise) et deux tampons imbibés d'alcool.



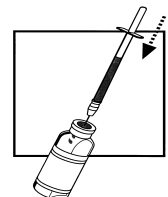
4. Retirez le capuchon de plastique du flacon de CETROTIDE. Nettoyez l'anneau en aluminium et le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool. Jetez le tampon imbibé d'alcool.



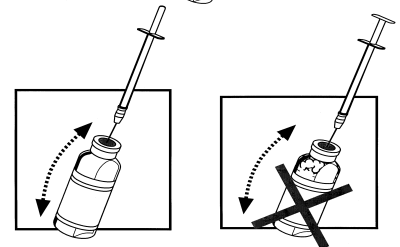
5. Prenez l'aiguille de mélange (marque jaune) et enlevez l'emballage. Prenez la seringue pré-remplie et enlevez le capuchon. Vissez l'aiguille sur la seringue pour qu'elle soit bien serrée. Enlevez avec soin le capuchon de l'aiguille en le retirant d'un seul coup.



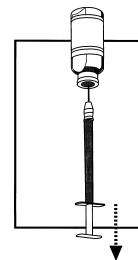
6. Insérez l'aiguille dans le centre du bouchon en caoutchouc du flacon de CETROTIDE. Injectez l'eau dans le flacon en poussant lentement le piston de la seringue. Dissolvez la poudre CETROTIDE seulement avec l'eau contenue dans la seringue pré-remplie.



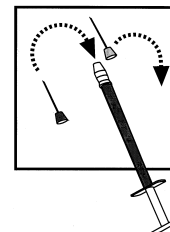
7. Sans retirer l'aiguille du flacon, agitez ou tournez doucement le flacon jusqu'à ce que la solution soit limpide et sans particule. Évitez la formation de bulles. **N'UTILISEZ PAS LA SOLUTION SI ELLE SEMBLE BROUILLÉE, DÉCOLORÉE OU GRUMELEUSE.**



8. Aspirez tout le liquide du flacon dans la seringue. S'il y a du liquide qui reste dans la seringue, inversez le flacon, retirez l'aiguille jusqu'à ce que l'ouverture de l'aiguille soit juste à l'intérieur du bouchon. Si vous regardez sur le côté par le trou dans le bouchon, vous pouvez contrôler le mouvement de l'aiguille et du liquide. Il est important de prélever tout le contenu du flacon. Faites attention de ne pas sortir le piston de la seringue.

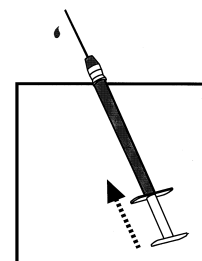


9. Retirez l'aiguille du flacon. Remettez avec précaution le capuchon sur l'aiguille puis tournez-le pour détacher l'aiguille de la seringue. Jetez l'aiguille de mélange dans le contenant imperforable ou laissez-la de côté. Déposez avec soin la seringue sur une surface propre.



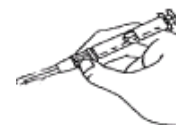
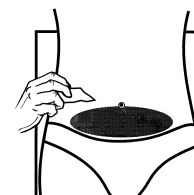
10. Prenez l'aiguille (grise) pour injection et enlevez l'emballage. Vissez l'aiguille sur la seringue pour qu'elle soit bien serrée. Enlevez avec soin le capuchon de l'aiguille en le retirant d'un seul coup.

11. Tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut et faites basculer doucement la seringue pour voir s'il y a des bulles d'air. Les bulles d'air se regrouperont dans la partie supérieure de la seringue. S'il n'y a pas de bulles d'air, ou s'il n'y a pas d'espace d'air dans la partie supérieure de la seringue, tirez le piston pour qu'il y ait un espace d'air de 0,1 mL. Remplacez avec soin le capuchon de l'aiguille et déposez la seringue sur une surface propre. Ne vous inquiétez pas si vous n'avez pas pu vous débarrasser des petites bulles d'air; elles sont inoffensives. Lorsque vous inversez la seringue, l'espace d'air sera près du piston. Cet espace vous permettra d'injecter tout le médicament. L'air demeurera dans l'aiguille. Administrez la solution immédiatement après l'avoir préparée.

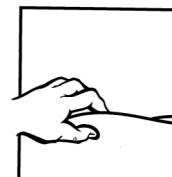


Administration de CETROTIDE :

1. Choisissez un point d'injection dans la partie inférieure de l'abdomen. Ce point doit de préférence être près du nombril mais au moins à un pouce (deux centimètres et demi) de distance de celui-ci. Choisissez un point d'injection différent chaque jour afin de minimiser l'irritation locale. Prenez l'autre tampon imbibé d'alcool, nettoyez la peau au point d'injection et attendez que l'alcool sèche. Gardez le tampon d'alcool à portée de la main.
2. Prenez la seringue et enlevez le capuchon de l'aiguille. Inversez la seringue et tenez-la comme si vous vouliez lancer une fléchette. Avec votre autre main, pincez doucement la peau pour la surélever pour faire l'injection. En utilisant un mouvement comme pour lancer une fléchette, insérez l'aiguille à un angle de 90 degrés (il ne vous faut pas beaucoup de force, mais vous devez agir rapidement).



3. Une fois que l'aiguille est insérée dans le tissu, injectez la solution. Pour ce faire, appuyez doucement sur le piston avec le pouce de la main qui tient la seringue. Prenez tout le temps qu'il vous faut pour injecter toute la solution.



4. Retirez immédiatement l'aiguille de la peau. Nettoyez le point d'injection avec le côté non utilisé du tampon d'alcool en faisant un mouvement circulaire. Si vous observez un petit écoulement, vous devrez peut-être appliquer une légère pression pendant une minute.

5. N'utilisez la seringue et les aiguilles qu'une seule fois. Jetez la seringue et les aiguilles immédiatement après usage. Jetez-les dans un contenant à déchets ou un contenant imperforable munis d'un couvercle étanche.



Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de CETROTIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de CETROTIDE, ne pas doubler la dose. Discuter avec votre médecin du moment auquel vous devez recevoir votre prochaine dose. Veuillez vérifier avec votre médecin si vous avez des questions à ce sujet.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CETROTIDE?

En prenant CETROTIDE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- maux de tête
- ecchymoses (bleus), démangeaisons, enflure, douleur ou rougeur au niveau de l'abdomen à l'endroit où vous avez injecté CETROTIDE
- nausée (envie de vomir)

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (grossissement des ovaires) : ballonnement abdominal, diarrhée, nausée, douleur dans l'abdomen, prise de poids rapide, essoufflement, vomissements.		√	
PEU COURANT			
Réactions allergiques : étourdissements, pouls rapide ou irrégulier, démangeaisons (souvent au niveau de l'aîne ou des aisselles), plaques rouges en relief sur la peau qui démangent (urticaire), écoulement nasal, graves difficultés à respirer, éternuements, enflure de la langue et de la gorge, rougeur et chaleur de la peau, respiration sifflante.			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

CETROTIDE doit être entreposé par le patient à une température comprise entre 2 et 8 °C (dans un réfrigérateur). Il est permis d'entreposer ce produit à une température pouvant aller jusqu'à 30 °C pendant une période maximale de trois mois. **Ne le congelez pas.** Entrez-le dans un endroit frais et sec. Protégez-le contre l'humidité et la chaleur excessives. Gardez le contenant dans sa boîte pour qu'il soit à l'abri de la lumière.

Gardez le médicament hors de la portée de et de la vue des enfants.

N'utilisez pas CETROTIDE ni la seringue pré-remplie après la date de péremption imprimée sur les étiquettes et sur la boîte. Après la date de péremption, jetez le flacon et la seringue de manière appropriée.

La solution devrait être utilisée immédiatement après sa préparation. Chaque flacon et chaque seringue ne doivent être utilisés qu'une seule fois.

Pour en savoir davantage au sujet de CETROTIDE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
 - Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); <http://www.emdserono.ca>, ou en téléphonant la programme de services aux patients MOMENTUM au 1-800-387-8479.

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

Dernière révision : 13 juin 2019