

# Cetrotide® 3 mg

## poudre et solvant pour solution injectable

Substance actif: Cetrorelix acétate

### Composition

Un flacon de 167,7 mg de poudre contient 3,12 - 3,24 mg d'acétate de cétorélix en tant que substance active, correspondant à 3 mg de cétorélix. Par ailleurs, la poudre contient du mannitol comme autre composant.

Une seringue préremplie contient 3 ml d'eau pour préparations injectables.

### Forme pharmaceutique

Poudre et solvant pour solution injectable.

### Classe pharmacotherapeutique

Cetrotide 3 mg inhibe les effets de l'hormone naturelle appelée " hormone de libération de l'hormone lutéinisante" (LH-RH). La LH-RH contrôle la sécrétion d'une autre hormone, la LH, appelée hormone lutéinisante, qui déclenche l'ovulation pendant le cycle menstruel. Cetrotide 3 mg inhibe l'ovulation prématurée non désirée lors de la stimulation ovarienne par un traitement hormonal, étant donné que seuls des ovules mûrs sont aptes à la fécondation.

### Indications

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 3 mg a été associé à la gonadotrophine de femme ménopausée (HMG), cependant, l'expérience plus réduite acquise avec la FSH recombinante suggère une efficacité équivalente.

### Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acétate de cétorélix, aux hormones peptidiques exogènes ou au mannitol,
- Grossesse et allaitement,
- Femmes ménopausées,
- Patientes présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère.

### Grossesse et allaitement

Cetrotide 3 mg n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement (voir paragraphe "Contre-indications").

Les études réalisées chez l'animal ont montré que le cétorélix 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.

### Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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 syndrome d'hyperstimulation ovarienne 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.

A l'heure actuelle, l'expérience acquise sur Cetrotide 3 mg au cours de protocole de stimulation ovarienne répété est limitée. Par conséquent, l'utilisation de Cetrotide 3 mg sur plusieurs cycles ne doit intervenir qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

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

En raison de son profil pharmacologique, il est peu probable que le cétorélix diminue l'aptitude de la patiente à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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, la possibilité d'interactions avec les médicaments couramment utilisés ne peut être totalement exclue.

### Posologie et mode d'administration

Cetrotide 3 mg ne sera prescrit que par un spécialiste de l'indication concernée.

Cetrotide 3 mg est administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale inférieure.

Cetrotide 3 mg peut être administré par la patiente elle-même, après avoir reçu les instructions adéquates de son médecin.

Pour les instructions d'utilisation et le mode d'emploi : voir le paragraphe suivante.

Sauf prescription contraire, il convient de suivre les instructions suivantes pour l'utilisation de Cetrotide 3 mg.

Le contenu d'un flacon (3 mg de cétorélix) sera administré le 7ème jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 132 à 144 heures après le début de la stimulation ovarienne).

Si la croissance du follicule ne permet pas l'induction de l'ovulation le 5ème jour qui suit l'injection de Cetrotide 3 mg, des injections journalières supplémentaires de 0,25 mg de cétorélix (Cetrotide 0,25 mg) seront administrées en commençant 96 heures après l'injection de Cetrotide 3 mg, jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation.

### Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Cetrotide 3 mg 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.

Ne pas utiliser si la solution contient des particules ou si la solution n'est pas limpide.

Prélever le contenu du flacon en entier. Ceci garantit l'administration d'une dose d'au moins 2,82 mg de cétorélix à la patiente.

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

### Comment utiliser Cetrotide 3 mg

Vous avez la possibilité de vous administrer vous-même Cetrotide 3 mg après avoir reçu les instructions appropriées de votre médecin.

Cetrotide 3 mg est administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale inférieure, de préférence dans la région du nombril.

Ne dissolvez Cetrotide 3 mg qu'avec l'eau contenue dans la seringue préremplie. N'utilisez pas la solution Cetrotide 3 mg si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Avant que vous ne vous injectiez Cetrotide 3 mg, veuillez lire attentivement les instructions suivantes:

1. Lavez-vous les mains. Il est important que vos mains et tous les objets que vous utilisez soient aussi propres que possible.



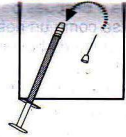
2. Préparez tout ce dont vous avez besoin sur une surface propre (un flacon, une seringue préremplie, une aiguille possédant une marque jaune, une aiguille possédant une marque grise et deux tampons imbibés d'alcool).



3. Enlevez le couvercle en plastique du flacon. Essuyez l'anneau en aluminium et le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.



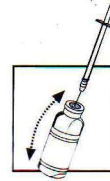
4. Prenez l'aiguille possédant une marque jaune et enlevez l'emballage extérieur. Prenez la seringue préremplie et enlevez le capuchon de protection. Fixez l'aiguille sur la seringue et enlevez le capuchon de protection de l'aiguille.



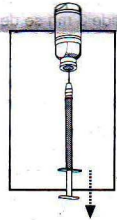
5. Enfoncez l'aiguille au centre du bouchon en caoutchouc du flacon. Injectez l'eau dans le flacon en appuyant lentement sur le piston de la seringue.



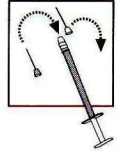
6. Laissez la seringue enfoncée dans le flacon. Agitez doucement le flacon jusqu'à ce que la solution soit limpide et exempte de dépôt. Evitez toute formation de bulles pendant le processus de dissolution.



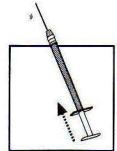
7. Aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue. Si une petite quantité de solution reste dans le flacon, retournez le flacon et retirez l'aiguille lentement jusqu'à ce que l'orifice de l'aiguille se trouve juste à la limite intérieure du bouchon en caoutchouc. Si vous regardez latéralement entre les espaces libres du bouchon, vous pouvez contrôler le mouvement de l'aiguille et du solvant. Il est important d'aspirer tout le contenu du flacon.



8. Enlevez la seringue de l'aiguille et déposez la seringue. Prenez l'aiguille possédant une marque grise et enlevez l'emballage extérieur. Fixez l'aiguille sur la seringue et enlevez le capuchon de protection de l'aiguille.



9. Tenez la seringue à l'envers et appuyez sur le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulles d'air. Ne touchez pas à l'aiguille et veillez à ce que l'aiguille n'entre pas en contact avec une surface quelconque.



For instructions for use and handling see the following section.  
Cetroxide 3 mg can be administered by the patient herself after appropriate instructions by her doctor.  
Cetroxide 3 mg is for subcutaneous injection into the lower abdominal wall.  
Cetroxide 3 mg should only be prescribed by a specialist experienced in this field.

#### Posology and method of administration

excluded.  
or conjugated in some other way. However, the possibility of interactions with commonly used medicinal products cannot entirely be excluded.  
In vitro investigations have shown that interactions are unlikely with medications that are metabolised by cytochrome P450 or glucuronised

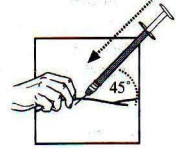
#### Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Due to its pharmacological profile cetorexil is unlikely to impair the patient's ability to drive or to operate machinery.

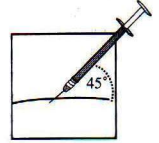
10. Choisissez un site d'injection de la paroi abdominale inférieure, de préférence autour du nombril. Nettoyez cette zone à l'aide du second tampon imbibé d'alcool. Tenez la seringue dans une main. Pincez doucement la peau autour de la zone du site d'injection avec l'autre main et la maintenir dans cette position.



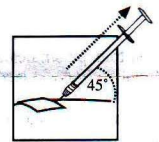
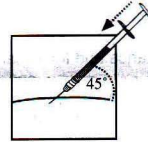
11. Tenez la seringue comme vous tiendriez un crayon et enfoncez complètement l'aiguille dans la peau, inclinée à 45 °.



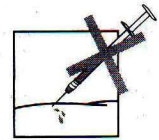
12. Lorsque l'aiguille est enfoncée complètement, relâchez la peau.



13. Retirez doucement le piston de la seringue. Si du sang apparaît, veuillez procéder de la manière décrite au point 14. S'il n'y a pas de sang, injectez lentement la solution en appuyant doucement sur le piston. Lorsque la totalité de la solution est injectée, retirez l'aiguille lentement tout en exerçant une légère pression sur la zone du site d'injection au moyen du tampon imbibé d'alcool. Retirez l'aiguille en conservant le même angle que celui utilisé lorsque vous l'avez enfoncée.



14. Si du sang apparaît, retirez l'aiguille avec la seringue et appuyez légèrement sur le site d'injection. N'utilisez plus cette solution, mais videz la seringue dans un évier. Recommencez à partir du point 1.



15. N'utilisez la seringue et les aiguilles qu'une seule fois. Jetez la seringue et les aiguilles immédiatement après leur utilisation (remettez les capuchons sur les aiguilles afin d'éviter toute blessure).



### **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 spécifique ont été observés suite à l'administration intrapéritonéale de doses de cétrorélix de plus de 200 fois supérieures à la dose pharmacologique efficace par voie sous-cutanée.

### **En cas d'oublier d'administrer le produit**

Si vous avez oublié d'administrer Cetrotide 3 mg sur une journée, veuillez immédiatement prendre contact avec votre médecin qui vous conseillera.

### **Effets indésirables**

Réactions légères et transitoires au site d'injection à type d'érythème, de démangeaisons et de réaction oedémateuse.

De façon occasionnelle, des effets indésirables systémiques, par exemple : nausées et céphalées ont été rapportés. De plus un cas isolé de prurit a été observé au cours d'un traitement par cétrorélix.

Une réaction d'hypersensibilité sévère, accompagnée de toux, rash et hypotension, a été observée chez une patiente après 7 mois de traitement par cétrorélix (10 mg/jour) pour un cancer de l'ovaire. Les troubles ont été complètement réversibles en 20 minutes. Une relation de cause à effet n'a pu être exclue.

Occasionnellement, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), risque intrinsèque du processus de stimulation peut survenir (voir paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). Les symptômes, tels que douleurs abdominales, inconfort abdominal, nausées, vomissement, diarrhée et difficultés respiratoires, peuvent être les signes d'un SHO. Si vous ressentez de tels symptômes, veuillez avertir votre médecin immédiatement.

Si vous observez un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans la notice, ou si vous n'êtes pas sûre en ce qui concerne l'effet de ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Incompatibilités**

Cétrorélix étant incompatible avec certaines substances de solutions parentérales usuelles, il ne devra être dissout qu'avec de l'eau pour préparations injectables.

### **Propriétés pharmacologiques**

#### **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antagoniste de la LH-RH, code ATC: G03X

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.

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. Après administration d'une dose unique de 3 mg de cétrorélix, la durée d'action est d'au moins 4 jours. Au 4<sup>ème</sup> jour, l'effet suppresseur est d'environ 70 %. A la dose de 0,25 mg par injection, des injections répétées toutes les 24 heures maintiennent l'effet du cétrorélix.

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

#### **Propriétés pharmacocinétiques**

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

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  $0,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ . Le volume de distribution ( $V_{d, \text{surface}}$ ) est de  $1,1 \text{ l} \times \text{kg}^{-1}$ . 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 de résorption au site d'injection. 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.

### **Nature et contenu de l'emballage**

Boîte de 1 flacon en verre de type I contenant 167,7 mg de poudre pour solution injectable fermé par un bouchon en caoutchouc.

Par ailleurs, chaque boîte contient pour un flacon:

- une seringue préremplie de solvant (eau pour préparation injectables) pour usage parentérale, afin de dissoudre la poudre dans le flacon
- une aiguille possédant une marque jaune pour injecter l'eau dans le flacon et pour prélever la solution du flacon
- une aiguille possédant une marque grise pour injecter la solution
- deux tampons imbibés d'alcool pour désinfecter

### **Précautions particulières de conservation**

La poudre Cetrotide 3 mg contenue dans le flacon et le solvant contenu dans la seringue préremplie ont la même date de péremption. Elle est imprimée sur les étiquettes et sur l'emballage. N'utilisez plus la poudre ou le solvant Cetrotide 3 mg après cette date.

La solution doit être immédiatement utilisée après sa préparation.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Maintenir le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

### **Rangez les médicaments hors de portée des enfants!**

#### **Titulaire**

ASTA Medica Aktiengesellschaft  
An der Pikardie 10  
D-01227 Dresden  
Allemagne

#### **Fabricant**

ASTA Medica Aktiengesellschaft  
Weismüllerstraße 45  
D-60314 Frankfurt  
Allemagne

### **Date de mise à jour du texte**

Avril 1999