

# Cetrotide

---

## 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<sup>ème</sup> ou le 6<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> ou au 6<sup>ème</sup> jour de la stimulation.

### Administration le soir

Le traitement par Cetrotide doit commencer le 5<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> ou au 6<sup>ème</sup> 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 :

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 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

10/2024

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

1