

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Cetrotide^{MD}

Cétrorélix pour injection

3 mg et 0,25 mg cétrorélix (sous forme d'acétate de cétrorélix)

Antagoniste de la GnRH

Pour plus de renseignements, communiquer avec:

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Bureau 200
Mississauga (Ontario) Canada

La date de révision:
24 octobre 2012

Numéro de contrôle : 154536

^{MD} Marque déposée de Zentaris IVF GmbH

Cetrotide^{MD}
cétrorélix pour injection

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste de la GnRH

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CETROTIDE^{MD} (cétrorélix pour injection) est un décapeptide synthétique ayant une activité antagoniste sur la gonadolibérine (GnRH). L'acétate de cétrorélix 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 anhydre.

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 (cétrorélix 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 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 (cétrorélix pour injection), ce qui correspond à un effet d'antagoniste.

Les effets de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) sur la LH et la FSH sont réversibles après l'arrêt du traitement. Chez les femmes, CETROTIDE (cétrorélix 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 (cétrorélix 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.

Études cliniques

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

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 (cétrorélix 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 (cétrorélix 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 (cétrorélix 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 (cétrorélix 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 (cétrorélix 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 (cétrorélix pour injection) sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Résultats des études cliniques de Phase 3 avec CETROTIDE (cétrorélix pour injection) Schéma posologique unidose (ud) de 3 mg et schéma posologique multidose (md) de 0,25 mg.			
Paramètre	CETROTIDE (cétrorélix pour injection) 3 mg (ud, étude comparative active)	CETROTIDE (cétrorélix pour injection) 0,25 mg (md, étude comparative active)	CETROTIDE (cétrorélix 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
Œstradiol 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 ≥ 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 ^c	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 (cétrotérix 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 l'antigénicité et/ou la sensibilisation se développe avec l'emploi de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) chez une même patiente pendant plus d'un cycle.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

CONTRE-INDICATIONS

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

Hypersensibilité à l'acétate de cétrorélix, aux hormones peptidiques extrinsèques ou au mannitol.

1. Hypersensibilité connue à la GnRH ou à tout autre analogue de la GnRH.
2. Grossesse confirmée ou soupçonnée et allaitement (voir PRÉCAUTIONS).
4. Insuffisance modérée ou grave de la fonction hépatique ou rénale.

MISES EN GARDE

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 et PRÉCAUTIONS).

PRÉCAUTIONS

Immunité: 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.

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.

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.

Information pour les patientes :

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').

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

Carcinogène, mutagène, entrave à la fécondité : 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. 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.

Grossesse et allaitement : 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.

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.

RÉACTIONS 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 (cétrorélix pour injection) a été administré à des doses variant entre 0,1 mg et 5 mg soit sous forme unidose ou multidose.

Au Tableau 2 figurent les manifestations indésirables systémiques observées depuis le début du traitement par CETROTIDE (cétrorélix pour injection) jusqu'à la confirmation de la grossesse par échographie à une incidence de $\geq 1\%$ pour les patientes traitées par CETROTIDE (cétrorélix pour injection) et soumises à une stimulation ovarienne contrôlée.

Tableau 2 : Manifestations indésirables de $\geq 1\%$ (Terme privilégié de l'OMS)	CETROTIDE (cétrorélix pour injection) N=949 % (n)
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne [#]	3,5 (33)
Nausée	1,3 (12)
Céphalée	1,1 (10)

[#] Intensité modérée ou grave, ou stade II ou III de l'OMS, respectivement

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. De rares cas de

réactions d'hypersensibilité, 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

Au cours ou à la suite d'une stimulation ovarienne contrôlée, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut 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.

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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) 0,25 mg ou 3 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 (cétrorélix pour injection) sans manifestation de surdosage.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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 (cétrorélix pour injection) peut s'administrer par voie sous-cutanée, soit une fois par jour (dose de 0,25 mg) dans le cadre d'un protocole multidose, soit en une seule fois (dose de 3 mg) dans le cadre d'un protocole à dose unique, au début ou au milieu de la phase folliculaire.

Pour le schéma posologique unidose, 3 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est administré lorsque la concentration sérique d'œstradiol indique une réponse appropriée à la stimulation, habituellement le 7^e jour de la stimulation (variation du jour 5 à 9). Dans le régime à dose unique, 3 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) sont administrés lorsque le taux sérique d'œstradiol révèle une réaction appropriée à la stimulation, généralement au jour 7 de la stimulation (varie entre les jours 5 et 9). Si les critères d'induction ovarienne ne sont pas atteints dans les quatre jours (96 heures) suivant l'injection du CETROTIDE (cétrorélix pour injection) 3 mg, il est nécessaire d'administrer une dose quotidienne de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrorélix pour injection), jusqu'au jour d'induction ovarienne. Veuillez noter que l'administration répétée de doses de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) 3 mg au cours du même cycle est déconseillée.

Dans le régime à doses multiples, une dose de 0,25 mg de CETROTIDE (cétrorélix 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.

Administration

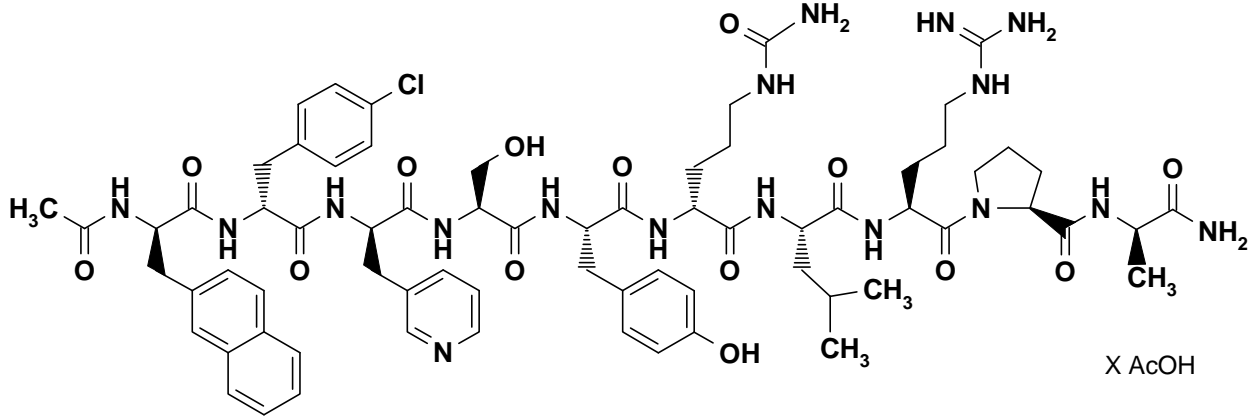
La première administration de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) 0,25 mg et 3 mg doit être effectuée sous la surveillance d'un médecin et à condition qu'un traitement aux éventuelles réactions allergiques/pseudo-allergiques (notamment l'anaphylaxie potentiellement mortelle) soit disponible immédiatement. 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.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Nom courant : 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

Formule développée :



Caractéristiques physiques et chimiques :

Forme physique : poudre blanche
Poids moléculaire : 1431,06 (base)
1490,11 (monoacétate) ; 1519,58 (comme base x 1,5 acétate)

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)

Composition :

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à 0,25 mg ou 3 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., fournie soit dans une seringue pré-remplie de 1,0 mL (pour le flacon de 0,25 mg) ou de 3,0 mL (pour le flacon de 3 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. Chaque flacon de CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à 3 mg (schéma posologique unidose) contient 3 mg d'acétate de cétrorélix et 164,40 mg de mannitol.

Stabilité et recommandations d'entreposage :

Conserver entre 2°C et 25 °C. **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.

Solutions reconstituées :

Produits parentéraux :

Le produit parentéral doit être administré par voie sous-cutanée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). 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.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est présenté dans un flacon unidose sous forme stérile lyophilisée contenant 0,25 mg ou 3 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., 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).

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à 3 mg est présenté dans une boîte contenant un plateau emballé. Chaque plateau contient : un flacon de verre contenant 3 mg de cétrorélix base, une seringue pré-remplie en verre contenant 3 mL d'eau stérile pour injection Ph. Eur., 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 1 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.

INFORMATION POUR LES CONSOMMATEURS

Ce feuillet vous donne un sommaire de l'information sur CETROTIDE (cétrorélix pour injection). Si vous avez des questions ou des préoccupations, ou si vous désirez plus de renseignements au sujet de CETROTIDE (cétrorélix pour injection), communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Quel est l'emploi de CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) fait partie du traitement hormonal pour la stimulation ovarienne. CETROTIDE (cétrorélix pour injection) 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 (cétrorélix pour injection) permet la libération contrôlée d'un ovule pour qu'elle ait lieu au moment propice pour qu'il y ait grossesse.

Qui ne doit pas utiliser CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

Avant d'utiliser CETROTIDE (cétrorélix pour injection), assurez-vous que votre médecin est au courant des renseignements personnels suivants :

1. si vous prenez actuellement, ou vous avez pris récemment, d'autres médicaments y compris des médicaments en vente libre.
2. si vous êtes allergique à l'acétate de cétrorélix, ou mannitol (ingrédient non-actif).
3. si vous êtes enceinte, ou pensez être enceinte ou si vous allaitez.
4. si vous êtes allergique à la GnRH ou à tout autre analogue de la GnRH (e.g. acétate de leuprolide, acétate de goséréline).
5. si vous avez une maladie modérée ou grave du foie ou du rein.

Quels formats sont offerts ?

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à **0,25 mg** est présenté dans une boîte contenant un plateau emballé contenant : un flacon de verre renfermant le médicament (poudre blanche), une seringue pré-remplie en verre contenant 1 mL d'eau stérile pour injection, Ph. Eur. (liquide), une aiguille pour le mélange (jaune), une aiguille pour injection (grise), et deux tampons imbibés d'alcool.

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) à **3 mg** est présenté dans une boîte contenant un plateau emballé contenant: un flacon de verre renfermant le médicament (poudre blanche), une seringue pré-remplie en verre contenant 3 mL d'eau stérile pour injection, Ph. Eur. (liquide), une aiguille pour le mélange (jaune), une aiguille pour injection (grise), et deux tampons imbibés d'alcool.

Les deux posologies contiennent du mannitol, l'ingrédient non-actif.

Comment utiliser CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

Le traitement de stimulation ovarienne commence le 2^e ou le 3^e jour du cycle. CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est injecté sous la peau soit une fois par jour (dose de 0,25 mg) ou en une seule fois (dose de 3 mg), suivant les instructions de votre médecin. Votre médecin vous recommandera la dose qui vous convient.

Comment devez-vous utiliser CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est injecter sous la peau, soit une fois par jour (dose de 0,25 mg) ou en une seule fois (dose de 3 mg) selon les instructions de votre médecin.

Vous pouvez vous auto-injecter CETROTIDE (cétrorélix pour injection) après avoir reçu des instructions spéciales de votre médecin.

CETROTIDE (cétrorélix pour injection) est injecté sous la peau dans la paroi abdominale basse. Si vous recevez le schéma posologique multidose (0,25 mg), choisissez un point d'injection différent chaque jour pour minimiser l'irritation locale.

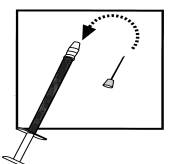
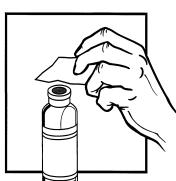
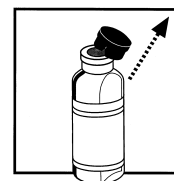
Si vous oubliez une dose

Si vous avez oublié de prendre une dose de CETROTIDE (cétrorélix 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.

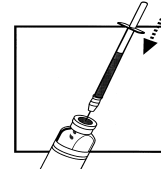
Comment préparer et administrer CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

Préparation du médicament

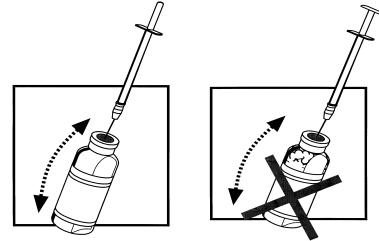
1. Nettoyez votre plan de travail avec du savon et de l'eau.
2. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau et essuyez-les avec une serviette propre.
3. Étalez tout ce dont vous avez besoin sur une surface propre (un flacon de médicament, une seringue pré-remplie contenant le diluant, une aiguille 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 médicament. Essayez 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.



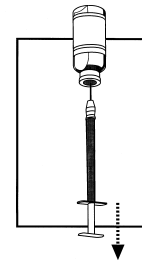
6. Insérez l'aiguille dans le centre du bouchon en caoutchouc du flacon de médicament. Injectez l'eau dans le flacon en poussant lentement le piston de la seringue. Dissolvez la poudre CETROTIDE (cétrotélix pour injection) seulement avec l'eau contenue dans la seringue pré-remplie.



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.

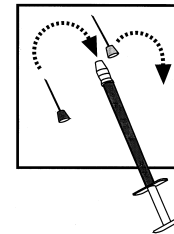


8. Prélevez tout le contenu du flacon dans la seringue. S'il y a du liquide qui reste dans la seringue, inversez le flacon, retirez l'aiguille jusqu'à ce que l'ouverture de l'aiguille soit juste à l'intérieur du bouchon. Si vous regardez sur le côté par le trou dans le bouchon, vous pouvez contrôler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

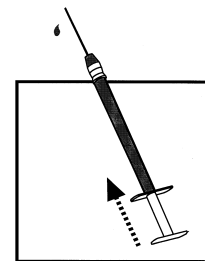


9. Retirez l'aiguille du flacon. Remettez le capuchon de l'aiguille puis en tournant détachez l'aiguille de la seringue. Jetez l'aiguille de mélange dans le contenant imperforable ou laissez-la de côté. Déposez avec soin la seringue sur une surface propre.

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.

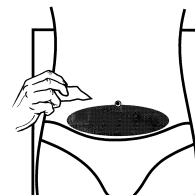


11. Tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut et faites basculer doucement la seringue pour voir s'il y a des bulles d'air. Les bulles d'air se regrouperont dans la partie supérieure de la seringue. S'il n'y a pas de bulles d'air, ou s'il n'y a pas d'espace d'air dans la partie supérieure de la seringue, tirez le piston pour qu'il y ait un espace d'air de 0,1 mL. Replacez 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.



Administration du médicament

1. Choisissez un point d'injection dans la paroi abdominale basse, préférablement près du nombril mais au moins à un pouce de

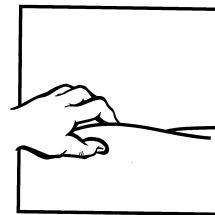


distance. Si vous recevez le schéma posologique multidose (0,25mg), choisissez un point d'injection différent à chaque jour afin de minimiser l'irritation locale. Prenez un autre tampon imbibé d'alcool, nettoyez la peau au point d'injection et attendez que l'alcool sèche. Gardez le tampon d'alcool à 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 en poussant doucement 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. Enlevez immédiatement l'aiguille et nettoyez la région avec la partie non utilisée du tampon d'alcool en faisant un mouvement circulaire. S'il y a un suintement, vous devez peut-être appliquer un peu de 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 dans votre contenant imperforable, un contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant imperforable ayant un couvercle étanche.



CONSEILS SPÉCIAUX

Que faire si vous avez utilisé trop de CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

Si vous croyez avoir dépassé la dose prescrite, appelez immédiatement votre médecin, pharmacien, centre antipoison régional ou service d'urgences de l'hôpital le plus proche.

Effets secondaires possibles

Comme avec tous les médicaments, il y a une possibilité d'effets secondaires. Parmi les effets secondaires les plus répandus figurent: maux de tête, ecchymose au site d'injection, prurit, gonflements ou rougeurs, envie de vomir (nausées).

Dans de rares cas, des réactions allergiques peuvent survenir : échauffement, rougeurs, prurit (souvent dans l'aîne ou aux aisselles), zones rouges, démangeaisons, éruptions cutanées (urticaire), écoulement nasal, pouls rapide ou irrégulier, gonflement de la langue et de la gorge, éternuements, respiration sifflante, forte gêne respiratoire ou encore vertiges). Il se peut que vous souffriez d'une réaction allergique potentiellement mortelle

à ce médicament. Si vous notez un ou plusieurs effet(s) secondaire(s) cité(s) précédemment, cessez immédiatement le traitement CETROTIDE (cétrorélix pour injection) et consultez immédiatement un médecin.

Au cours ou à la suite de la stimulation hormonale des ovaires, il peut se produire un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une maladie rare qui se produit lorsque trop de follicules (partie de l'ovaire qui devient un ovule) se développent et causent un malaise abdominal ou de la douleur, des nausées, de la diarrhée et parfois de la difficulté à respirer. Dans les cas extrêmes, il faut avoir recours à l'hospitalisation. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est potentiellement très grave, mais peut être évité par une surveillance étroite par votre médecin.

Communiquez avec votre médecin si vous avez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce feuillet de renseignements, ou si vous n'êtes pas certaine de l'effet de ce médicament.

Entreposage

Comment entreposer CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

Gardez CETROTIDE (cétrorélix pour injection) dans un endroit frais et sec à l'abri de l'humidité et de la chaleur excessives, à une température entre 2°C et 25 °C. Ne pas congeler. Gardez le plateau emballé dans sa boîte pour qu'il soit à l'abri de la lumière.

Garder le médicament hors de la portée des enfants.

Combien de temps peut-on entreposer CETROTIDE (cétrorélix pour injection)?

N'utilisez pas la poudre CETROTIDE (cétrorélix pour injection) ni la seringue pré-remplie après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et l'emballage. Après la date de péremption, jetez le flacon et la seringue dans un contenant prévu à cette fin.

Combien de temps pouvez-vous garder CETROTIDE (cétrorélix pour injection) après la préparation de la solution?

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

Important

Ce médicament a été prescrit pour votre maladie particulière. Ne l'utilisez pas pour une autre maladie et ne le donnez pas à d'autres personnes.

PHARMACOLOGIE

Animale :

Pharmacodynamie

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.

Pharmacocinétique :

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 %.

Humaine :

Pharmacodynamie :

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 (cétrorélix 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 (cétrotérix pour injection) aux 24 heures.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de doses unique et multiple de CETROTIDE (cétrotérix pour injection) chez les femmes adultes en santé sont résumés au Tableau 3.

Tableau 3 : 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^{\dagger} [ml/min·kg]	1,28 ^a		
V_z^{\dagger} [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; $ASC_{0-\infty}$ dose unique; ASC_{τ} dose multiple		
CL	Clairance plasmatique totale		
V_z	Volume de distribution		
^a	Selon l'administration i.v. (n=6, étude séparée 0013)		

Absorption

CETROTIDE (cétrorélix 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 (cétrorélix 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 (cétrorélix 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 (cétrorélix 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 (cétrorélix pour injection), les concentrations plasmatique de cétrorélix 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.

Populations spéciales

Des investigations pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez les sujets ayant une altération de la fonction rénale ou hépatique, ni chez les personnes âgées ni chez les enfants (voir PRÉCAUTIONS).

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

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.

Toxicologie

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 (doses quotidiennes : dose unique de 3 mg, environ 0,05 mg/kg de poids corporel, ou 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 possibles des organes. L'acétate de cétrorélix a été injecté fraîchement préparé dans une solution aqueuse, principalement comme une solution molaire de mannitol à 0,3.

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 des organes cibles au cours des expériences aiguës, subaiguës et chroniques 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 la présence 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'implantations ont été observées, comme prévu par l'action pharmacodynamique de cétrorélix. Par conséquent, le traitement pendant la grossesse est contre-indiqué. cétrorélix n'a 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 fécondation normale a été rétablie.

Les tests de mutagénicité ont été négatifs sans équivoque pour les résultats d'aberration chromosomique et génomutagène. Un taux plus élevé de polyploidie 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 – dose unique de 3 mg ou 0,25 mg par jour pendant environ 3 à 10 jours selon les instructions.

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