

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cetrotide 3 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 3 mg de cétrorélix (sous forme d'acétate).

Après reconstitution avec le solvant fourni, un ml de solution contient 1 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. DONNEES 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.

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 (3 mg de cétrorélix) sera administré le 7^{ème} jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 132 à 144 heures après le début de la stimulation ovarienne). 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.

Si la croissance du follicule ne permet pas l'induction de l'ovulation le 5^{ème} jour qui suit l'injection de Cetrotide 3 mg, des injections journalières supplémentaires de 0,25 mg de cétrorélix (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.

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

Les réactions au site d'injection peuvent être réduites en injectant le produit lentement pour faciliter l'absorption progressive du produit.

Informations complémentaires relatives aux populations particulières:

Il n'y a pas d'indication justifiée à utiliser Cetrotide chez les enfants et les personnes âgées.

Pour les instructions pour la préparation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- 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
- Grossesse et allaitement
- Femmes ménopausées
- Patientes présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

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

4.5 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, bien qu'il n'y ait eu connaissance d'aucun signe d'interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments couramment utilisés, les gonadotrophines ou des médicaments histamino-libérateurs chez les individus sensibles, la possibilité d'une interaction ne peut être totalement exclue.

4.6 Grossesse et allaitement

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

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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) d'intensité légère à modérée (WHO – 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 HSO sévère restent peu fréquents.

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

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence comme suit:

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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 syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère à modérée (WHO – grade I ou II), risque intrinsèque du processus de stimulation, peut survenir (voir rubrique 4.4).
	Peu fréquent	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (WHO – grade III)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Des réactions au site d'injection (telles que érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons), généralement légères et transitoires, ont été rapportées. Leur fréquence observée dans les études cliniques était de 8 %.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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^{ème} jour, l'effet supprimeur 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 du cétrorélix sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement.

5.2 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) 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité 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. DONNEES 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

2 ans.

La solution doit être immédiatement utilisée après sa préparation.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc.

La boîte contient en outre:

1 seringue (cartouche en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc) préremplie de 3 ml de solvant pour préparation parentérale

1 aiguille (20 gauge)

1 aiguille pour injection hypodermique (27 gauge)

2 tampons imbibés d'alcool

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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.

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

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

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

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/100/003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 13 avril 1999
Date de premier renouvellement: 15 avril 2004
Date de dernier renouvellement: 13 avril 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

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

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
D-33790 Halle
Allemagne

Æterna Zentaris GmbH
Weismüllerstraße 50
D-60314 Frankfurt
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'AMM s'engage à mener les activités de pharmacovigilance décrites dans la version 2.0 (20/11/2008) du plan de gestion des risques (PGR) adoptée par le CHMP et présentée dans le module 1.8.2 de l'Autorisation de mise sur le marché ainsi que dans toutes les mises à jour ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Comme spécifié dans la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques pour les produits médicaux à usage humain (« *Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use* »), tout PGR mis à jour devra être soumis en même temps que le rapport périodique de pharmacovigilance (*periodic safety update report*, PSUR) suivant.

De plus, un PGR mis à jour devrait être soumis

Lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité d'emploi du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques

Dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) est franchie

A la demande de l'EMA.

Rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR)

Le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) devra être soumis tous les 2 ans, jusqu'à nouvel ordre du CHMP.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE DE 1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cetrotide 3 mg poudre et solvant pour solution injectable
cétrorélix

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

1 flacon de poudre contient:
3 mg de cétrorélix (sous forme d'acétate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autre composant: mannitol.
1 seringue préremplie de solvant contient: 3 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable
1 seringue préremplie de solvant pour préparation parentérale.
La boîte contient également:
1 aiguille (20 gauge)
1 aiguille pour injection hypodermique (27 gauge)
2 tampons imbibés d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/100/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

cetrotide 3 mg

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

ETIQUETTE DU FLACON DE CETROTIDE 3 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cetrotide 3 mg poudre pour solution injectable
cétrorélix
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 mg

6. AUTRES

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

ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE DE SOLVANT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Cetrotide 3 mg
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Cetrotide 3 mg poudre et solvant pour solution injectable

Cérorélix

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Cetrotide et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cetrotide
3. Comment utiliser Cetrotide
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cetrotide
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CETROTIDE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Cetrotide bloque les récepteurs de l'hormone naturelle appelée "hormone de libération de l'hormone lutéinisante" (LH-RH), et inhibe ainsi indirectement l'effet de cette hormone. La LH-RH contrôle la production et la libération d'une autre hormone, la LH, appelée hormone lutéinisante, qui stimule l'ovulation pendant le cycle menstruel.

Cetrotide prévient la libération prématurée de LH et, par conséquent, la libération prématurée par les ovaires d'un ovule (ovocyte) (c'est-à-dire ovulation prématurée) susceptible d'être immature. Lors d'un traitement de stimulation de production d'ovules par les ovaires (stimulation ovarienne), cette ovulation prématurée n'est pas souhaitable car la libération prématurée de LH déclenche la libération d'ovocytes avant qu'il ne soit possible de les recueillir (prélèvement d'ovocytes) par une procédure simple utilisée dans les procréation médicalement assistée.

Dans les études cliniques, Cetrotide a été associé à la gonadotrophine de femme ménopausée (HMG). L'expérience limitée après commercialisation avec une autre hormone, telle que l'hormone de stimulation folliculaire recombinante (FSH), suggère une efficacité équivalente. HMG et FSH sont des hormones favorisant la maturation de l'ovule.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CETROTIDE

N'utilisez jamais Cetrotide

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'acétate de cérorélix, aux hormones peptidiques exogènes (médicaments semblables à Cetrotide) ou à l'un des autres composants contenus dans Cetrotide
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez
- si vous êtes ménopausée
- si vous avez une maladie des reins ou du foie modérée ou sévère

Faites attention avec Cetrotide

Des précautions particulières seront prises chez les femmes présentant une allergie active ou ayant un terrain allergique connu. Si vous êtes dans ce cas, il est important que vous signaliez toute allergie à votre médecin.

Pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir. Cet événement est en relation avec le processus de stimulation par les gonadotrophines (hormones favorisant la maturation de l'ovule). Les symptômes et les mesures adéquates sont décrits dans la notice des gonadotrophines qui vous ont été prescrites.

Un traitement de soutien de la phase lutéale (mesure visant à accroître la réceptivité de l'utérus à l'implantation d'un embryon et à favoriser le début de la grossesse, généralement par l'administration de progestérone ou de gonadotrophine chorionique humaine) sera instauré en fonction des pratiques habituelles du centre.

L'expérience acquise sur l'utilisation de Cetrotide au cours de protocoles répétés de stimulation ovarienne étant encore limitée, vous ne devez utiliser le médicament sur plusieurs cycles qu'une fois que votre médecin aura soigneusement évalué les bénéfices et les risques.

Utilisation d'autres médicaments

Des études *in vitro* ont montré que des interactions avec les médicaments qui sont dégradés par le foie sont peu probables. Néanmoins, bien qu'il n'y ait aucun signe d'interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments couramment utilisés, les gonadotrophines ou les médicaments histamino-libérateurs chez les individus sensibles, la possibilité d'une interaction ne peut être totalement exclue.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Cetrotide si vous êtes déjà enceinte ou si vous supposez que vous pouvez l'être ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT UTILISER CETROTIDE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin. Sauf prescription contraire de votre médecin, il convient de suivre les instructions suivantes pour l'utilisation de Cetrotide. Veuillez respecter ce mode d'emploi, sinon Cetrotide ne donnera pas le résultat maximum escompté.

Cetrotide s'administre par voie sous-cutanée, c'est à dire qu'il s'injecte sous la peau. Il est à usage unique.

La première injection de Cetrotide doit être surveillée par votre médecin. Vous avez ensuite la possibilité de pratiquer vous-même les injections, dans la mesure où votre médecin vous a informée des symptômes qui peuvent révéler une allergie et de ses conséquences (réaction allergique grave potentiellement fatale, entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges, peut survenir, et nécessiter un traitement immédiat).

Cetrotide est administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale inférieure, de préférence dans la région du nombril. Pour éviter une irritation locale, veuillez injecter le produit lentement.

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

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

1. Lavez-vous les mains. Vos mains et tous les objets que vous utilisez doivent être 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. Assurez-vous que vous aspirez 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.
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.
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).

Le contenu d'un flacon (3 mg de cétrorélix) doit être injecté le 7^{ème} jour de la stimulation ovarienne par gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 132 à 144 heures après le début de la stimulation ovarienne).

Une prise unique de Cetrotide 3 mg a une durée d'action d'au moins 4 jours. Si le degré de croissance du follicule ne permet pas l'induction de l'ovulation le 5^{ème} jour suivant l'injection de Cetrotide 3 mg, des injections journalières supplémentaires de 0,25 mg de cétrorélix (Cetrotide 0,25 mg) seront administrées quotidiennement, en commençant 96 heures après l'injection de Cetrotide 3 mg jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation.

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

Le surdosage de Cetrotide peut avoir pour conséquence une augmentation de la durée d'action, mais il est peu probable qu'elle soit accompagnée d'effets indésirables/préjudiciables soudains. Par conséquent, des mesures spéciales ne sont pas nécessaires en cas de surdosage.

Si vous oubliez d'injecter Cetrotide

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter. Consultez votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

Si vous ressentez des réactions allergiques généralisées sévères, telles que des difficultés respiratoires ou des vertiges qui peuvent être potentiellement fatals, arrêtez d'utiliser Cetrotide et contactez immédiatement votre médecin ou faites appel à une aide médicale d'urgence.

La fréquence des éventuels effets indésirables décrits ci-dessous est définie selon la convention suivante:

très fréquent:	concerne plus de 1 utilisatrice sur 10
fréquent:	concerne 1 à 10 utilisatrices sur 100
peu fréquent:	concerne 1 à 10 utilisatrices sur 1 000
rare:	concerne 1 à 10 utilisatrices sur 10 000
très rare:	concerne moins de 1 utilisatrice sur 10 000

Fréquent:

- Des réactions légères et transitoires au site d'injection, telles que rougeur, démangeaisons ou gonflement, peuvent survenir.
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) d'intensité légère à modérée. Les symptômes tels que douleurs abdominales, inconfort abdominal, nausées, vomissements et diarrhées peuvent être les signes d'un SHO. Si vous ressentez de tels symptômes, veuillez avertir votre médecin immédiatement.

Peu fréquent:

- Réactions allergiques généralisées sévères (y compris une réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges qui pouvant être potentiellement fatale).
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) sévère. Les symptômes peuvent être : douleurs abdominales, distension abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, prise de poids, baisse du débit urinaire et difficultés respiratoires. Les complications peuvent inclure la formation de caillots sanguins. Si vous ressentez de tels symptômes, veuillez avertir votre médecin immédiatement.
- Nausées
- Maux de tête

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez comme étant sérieux un des effets mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CETROTIDE

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

Ne pas utiliser Cetrotide après la date de péremption mentionnée sur le flacon après EXP. Cette date fait référence au dernier jour du mois.

La poudre Cetrotide 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.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le(s) flacon(s) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Ne pas utiliser Cetrotide si le lyophilisat dans le flacon a changé d'aspect, si la solution dans le flacon n'est pas incolore et limpide ou si elle contient des particules.

Si vous avez d'autres questions, n'hésitez pas à les poser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Cetrotide

Chaque flacon contient 3 mg de cétrorélix (sous forme d'acétate).

L'autre composant est le mannitol.

Le solvant est l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Cetrotide et contenu de l'emballage extérieur

Cetrotide est une poudre blanche pour solution injectable. Il est présenté en boîtes de un flacon.

La boîte contient en outre

- une seringue préremplie de solvant (eau pour préparations injectables) pour préparation 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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, Londres E14 9TP, Royaume-Uni

Fabricant

Baxter Oncology GmbH, Kantstraße 2, D-33790 Halle, Allemagne

ou

Æterna Zentaris GmbH, Weismüllerstraße 50, D-60314 Frankfurt, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA

Brusselsesteenweg 288

B-3090 Overijse

Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA

Brusselsesteenweg 288

B-3090 Overijse, Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

MERCK d.o.o.

Dunajska cesta 119

SI 1000 Любляна, Словения

Тел: +386 1 560 3 800

Magyarország

Merck Kft.

Bocskai út 134-146.

H-1113 Budapest

Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o

Zděbradská 72

CZ-251 01 Říčany- Jazlovce

Tel. +420 323619211

Malta

Cherubino Ltd

Delf Building

Sliema Road

MT-GZR 06 Gzira Malta

Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB

Strandvejen 102 B, 4th

DK-2900 Hellerup

Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV

Tupolevlaan 41-61

NL-1119 NW Schiphol-Rijk

Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Serono GmbH

Alsfelder Straße 17

D-64289 Darmstadt

Tel: +49-6151-6285-0

Norge

Merck Serono Norge

Luhrtoppen 2

1470 Lørenskog

Tlf: +47 67 90 35 90

Eesti

Merck Serono
Esindaja
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofo 11-3, LT-44287
Kaunas, Leedu
Tel: +370 37320603

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck, S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Gróco ehf.
Þverholti 14
IS-105 Reykjavík
Sími: +354-568-8533

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Akis Panayiotou & Son Ltd
Γιάννου Κρανηδιώτη 4
CY-225 78, Λευκωσία
Τηλ: +357-22677038

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FI-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono
Pārstāvniecība
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofa 11-3,
LT-44287 Kauņa, Lietuva
Tel: +370 37320603

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono
Atstovybė
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofa 11-3,
LT-44287 Kaunas
Tel: +370 37320603

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est