

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **DURATOCIN®**

Injection de carbétocine

Fiole de 1 mL, 100 mcg / mL; voie intraveineuse et intramusculaire

Agent utérotonique

Ferring Inc.
200, boul. Yorkland, Suite 500
North York (Ontario)
M2J 5C1

Date d'approbation initiale :
20 juin 1997

Date de révision :
22 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257210

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	FÉVR 2020
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	FÉVR 2020
7 MISES ET GARDE ET PRÉCAUTIONS	FÉVR 2020

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	8
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	8
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3 Interactions médicament-comportement.....	13

9.4	Interactions médicament-médicament.....	13
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	18
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude	21
15	MICROBIOLOGIE.....	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	25
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DURATOCIN (injection de carbétocine) est indiqué pour :

- La prévention des hémorragies post-partum par la maîtrise de l'atonie utérine.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de la carbétocine n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de DURATOCIN n'est pas recommandée chez ce groupe de patientes.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

En raison de la longue durée d'action de la DURATOCIN par rapport à l'ocytocine, les contractions utérines produites par DURATOCIN ne peuvent pas être interrompues par le simple arrêt du traitement. Par conséquent, DURATOCIN ne devrait **pas** être administré :

- Avant la naissance du bébé pour quelque raison que ce soit, y compris le déclenchement volontaire ou médical du travail. Utilisé de manière inappropriée pendant la grossesse, DURATOCIN pourrait théoriquement imiter les effets d'un surdosage d'ocytocine et entraîner des symptômes tels que : hyperstimulation de l'utérus accompagnée des contractions de forte intensité (hypertoniques) ou prolongées (tétaniques), complications pendant le travail, rupture utérine, lacérations cervicales et vaginales, hémorragies post-partum, hypoperfusion utéro-placentaire et anomalies de la décélération de la fréquence cardiaque fœtale, ainsi qu'hypoxie, hypercapnie ou mort fœtales.
- Chez des patientes ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'ocytocine ou à DURATOCIN.
- Chez les patientes qui présentent d'importants désordres cardiovasculaires.
- L'utilisation de DURATOCIN n'est pas recommandée chez l'enfant.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Accouchement vaginal – Injection intramusculaire ou intraveineuse

Prélever 1 mL de solution contenant 100 mcg de DURATOCIN et administrer par injection intramusculaire, ou lentement pendant 1 minute par injection intraveineuse bolus, sous surveillance médicale adéquate. DURATOCIN doit être administré dès que possible après l'accouchement et de préférence avant l'expulsion du placenta.

Aucune autre dose de DURATOCIN ne doit être administrée.

Césarienne – Injection intraveineuse

Une dose intraveineuse unique de 100 mcg (1 mL) de DURATOCIN est administrée par injection bolus, lentement pendant une minute et seulement après que l'accouchement a été effectué par césarienne sous anesthésie épidurale ou rachidienne. DURATOCIN peut être administré avant ou après l'expulsion du placenta.

Aucune autre dose de DURATOCIN ne doit être administrée.

5 SURDOSAGE

On peut s'attendre à ce qu'un surdosage de DURATOCIN produise des effets pharmacologiques accrus. Par conséquent, lorsque DURATOCIN est administré après l'accouchement, le surdosage peut être associé à une hyperactivité utérine et de la douleur. Parmi les symptômes de l'hyperactivité utérine, on retrouve : hypertonie utérine, douleur abdominale, inconfort associé à des contractions utérines trop fréquentes ou trop intenses. À des doses uniques allant jusqu'à 800 mcg, une tachycardie a été observée.

Un surdosage d'ocytocine peut provoquer de l'hyponatrémie et une intoxication hydrique dans les cas graves, en particulier lorsqu'il est associé à une ingestion excessive de liquide. Parmi les symptômes d'une intoxication hydrique, on retrouve :

1. Des céphalées, de l'anorexie, de la nausée, des vomissements et de la douleur abdominale
2. De la léthargie, de la somnolence, une perte de conscience et des convulsions de type grand mal.

Comme la carbétocine est un analogue de l'ocytocine, la possibilité d'incidents semblables ne peut être exclue.

Le traitement doit être symptomatique et de soutien.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Fiole de 1 mL / 100 mcg carbétocine	mannitol, L-méthionine, hydroxyde de sodium, acide succinique, eau pour injection q.s. à 1 mL
Intramusculaire		

DURATOCIN est disponible dans des fioles de 1 mL en solution stérile. Chaque fiole contient 100 mcg de carbétocine. Chaque boîte contient 5 fioles.

Les fioles sont incolores en verre avec des bouchons en caoutchouc bromobutyle et un capuchon en sertis en aluminium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

DURATOCIN ne doit être utilisé que dans des unités spécialisées en obstétrique adéquatement équipées.

Certaines patientes peuvent ne pas obtenir de contractions utérines adéquates après une seule injection de DURATOCIN. Chez ces patientes, l'administration de DURATOCIN ne doit pas être répétée, et on conseille d'administrer un traitement plus énergique à l'aide de doses supplémentaires d'autres médicaments utérotoniques.

S'il y a des saignements utérins persistants après l'administration de DURATOCIN, il faut écarter la présence de fragments de rétention placentaire, une coagulopathie ou un traumatisme lié à l'appareil génital.

DURATOCIN doit être administré une seule fois, par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).

Il ne devrait pas y avoir d'effet antidiurétique important, et un tel effet n'a pas été observé à la dose recommandée. Cependant, étant donné que la structure de DURATOCIN est liée à celle de l'ocytocine, le risque d'intoxication hydrique ne peut être exclu.

Les patientes qui présentent une éclampsie ou une prééclampsie doivent être surveillées attentivement pour détecter l'apparition des signes et symptômes.

L'innocuité de DURATOCIN chez ces patientes n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques formels.

DURATOCIN n'a pas été étudié chez les patientes ayant des antécédents connus de coagulopathie ou présentant des signes d'une maladie hépatique, rénale ou endocrinienne.

Cardiovasculaire

Les médecins doivent faire preuve de très grande prudence lorsqu'ils utilisent ce médicament en présence d'une maladie cardiovasculaire, en particulier une maladie coronarienne.

Endocrinien/métabolisme

Aucune étude précise n'a été menée auprès de femmes atteintes de diabète gestationnel.

Neurologique

Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils utilisent ce médicament en présence de migraine et d'épilepsie.

Respiratoire

Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils utilisent ce médicament en présence d'asthme.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de DURATOCIN au cours de la grossesse, avant la naissance de l'enfant, est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.2 Allaitement

On a observé qu'une faible quantité de carbétocine passe du plasma dans le lait maternel chez les femmes qui allaitent et ayant reçu une dose de 70 mcg par voie intramusculaire, entre la septième et la quatorzième semaine après l'accouchement. La concentration maximale moyenne dans le lait maternel était environ cinquante fois moins élevée que celle dans le plasma, et le rapport des aires sous la courbe de la concentration en fonction du temps entre le lait et le plasma (L/PASC) n'était que de 2 à 3 %. La faible quantité de carbétocine qui est transmise dans le lait maternel ou le colostrum après une seule injection et qui est ultérieurement ingérée par l'enfant allaité ne devrait pas présenter de problème d'innocuité majeur. Cela s'explique par le fait que la carbétocine serait rapidement dégradée par les peptidases présentes dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant.

On sait que l'ocytocine provoque la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles mammaires, ce qui stimule l'expression du lait. Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour déterminer si DURATOCIN stimule également l'expression du lait. Cependant, on a constaté que l'expression du lait était normale chez cinq femmes allaitant après avoir reçu une dose de 70 mcg de carbétocine par voie intramusculaire.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Utilisation non recommandée pour ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Utilisation non recommandée pour ce groupe d'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables observés avec DURATOCIN (par voie IV ou IM) pendant les études cliniques étaient du même type et survenaient à la même fréquence que les effets indésirables observés avec l'ocytocine.

Accouchement vaginal

Dans le cadre d'une étude randomisée avec contrôle actif, à double insu (étude A65870; voir ESSAIS CLINIQUES), 14 754 sujets ont reçu de la carbétocine (IM) et 14 743 sujets ont reçu de l'ocytocine (IM). La carbétocine et l'ocytocine ont un profil d'innocuité similaire dans la prévention des HPP après un accouchement vaginal (voir Tableau 2).

Tableau 2 Résumé des réactions indésirables liées au traitement (RILT) dans l'étude A65870

	CARBÉTOCINE (N = 14 754)		OCYTOCINE (N = 14 743)		Total (N = 29 497)	
	n	%	n	%	n	%
Participant ^{es} ayant présenté au moins une RILT	595	4,03	578	3,92	1 173	3,98

Réactions indésirables liées au traitement les plus fréquentes pour la carbétocine ($\geq 0,2\%$ et $< 1\%$) dans l'étude A65870

Affections hématologiques et du système lymphatique – anémie

Affections gastro-intestinales – douleurs abdominales, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration – pyrexie

Lésions, intoxications et complications d'interventions – enflure post-intervention

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales – hémorragie post-partum

Le profil d'innocuité général de la carbétocine (IM) chez des femmes ayant accouché par voie vaginale est conforme au profil d'innocuité établi de la carbétocine (IV) pour la prévention de l'atonie utérine après un accouchement par césarienne. Aucun nouveau risque associé à l'administration de la carbétocine par voie intramusculaire n'a été observé au cours de l'étude.

Césarienne

Les réactions indésirables observées le plus souvent lors des essais cliniques menés auprès des patientes subissant une césarienne non urgente sont résumées, selon la fréquence, dans le Tableau 3 (Boucher 1998¹, Dansereau 1999², Barton 1993³).

Tableau 3 Réactions indésirables à la carbétocine signalées très fréquemment ($\geq 10\%$) et fréquemment ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) lors d'essais cliniques menés chez des patientes subissant une césarienne non urgente

Classe d'organe ou de système	Très fréquentes $\geq 1/10$	Fréquentes $\geq 1/100$ et $< 1/10$
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Affections du système nerveux	Céphalée, tremblements	Étourdissements, anxiété
Affections vasculaires	Hypotension, bouffées vasomotrices	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Douleur thoracique, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausée, douleur abdominale vomissements	Goût métallique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctifs		Dorsalgie

Classe d'organe ou de système	Très fréquentes ≥ 1/10	Fréquentes ≥ 1/100 et < 1/10
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Frissons, douleur sudation excessive

Les réactions indésirables observées avec la carbétocine au cours des essais cliniques étaient du même type et de la même fréquence que celles observées avec l'ocytocine et le placebo, lorsque la carbétocine était administrée après une césarienne sous anesthésie épidurale ou rachidienne. Les réactions indésirables observées le plus souvent lors des essais cliniques menés auprès des patientes subissant une césarienne sont résumées, selon la fréquence, dans le Tableau 4.

Tableau 4 Réactions indésirables à la carbétocine (≥ 1 %) au cours des essais cliniques menés chez des patientes subissant une césarienne

Classe d'organe ou de système (MedDRA)	Attilakos <i>et al.</i> , 2010 ^{4*}		Borruto <i>et al.</i> , 2009 ^{5**}		El Behery <i>et al.</i> , 2015 ^{6***}	
	Carbétocine N=188 (%)	Ocytocine N=189 (%)	Carbétocine N=52 (%)	Ocytocine N=52 (%)	Carbétocine N=90 (%)	Ocytocine N=90 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie			23	-		
Affections cardiaques						
Tachycardie	1,1	-				
Arythmie			-	28,8		
Affections du système nerveux						
Céphalées			13,4	28,8	25,6	33,3
Tremblements	1,1	2,1	11,5	-		
Étourdissements	1,1	1,6	3,8	-		
Affections vasculaires						
Hypotension	2,1	1,1	21,1			
Chute de la tension artérielle (provoquant des étourdissements, une sensation de tête légère,				23		

	Attilakos et al., 2010^{4*}		Borruto et al., 2009^{5**}		El Behery et al., 2015^{6***}	
Classe d'organe ou de système (MedDRA)	Carbétocine N=188 (%)	Ocytocine N=189 (%)	Carbétocine N=52 (%)	Ocytocine N=52 (%)	Carbétocine N=90 (%)	Ocytocine N=90 (%)
de la faiblesse)						
Bouffées vasomotrices	2,2	1,6	25	-		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Douleur thoracique			3,8	-		
Dyspnée, essoufflement	1,1		9,6			
Difficultés respiratoires		1,6		7,6		
Affections gastro-intestinales						
Nausée	5,3	4,2	26,9	38,4	3,3	25,6
Vomissements	2,7	4,2	7,6	-		
Douleur abdominale			40,3	38,4		
Goût métallique	1,1	0,5	5,7	-		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Prurit			9,6			
Éruptions cutanées				19,2		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie			3,8			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Sensation de chaleur			19,2	-		
Frissons						
Douleur			3,8	-		
Sudation excessive					1,1	30
Fièvre					8,9	-
Perte d'appétit			-	9,6		

* Population de patientes : 60 % ayant subi une césarienne non urgente et 40 % une césarienne urgente

** Population de patientes mixte : césariennes planifiées et urgentes

*** Population de patientes : toutes les césariennes étaient urgentes

La nature et la fréquence des réactions indésirables au médicament subis par les participantes aux études qui ont reçu de la carbétocine par voie intraveineuse ont été semblables chez les patientes qui ont subi une césarienne urgente ou non urgente. L'utilisation de la carbétocine par voie intraveineuse a très fréquemment été associée à de l'anémie, des nausées, des douleurs abdominales, du prurit, des bouffées vasomotrices, des vomissements, une sensation de chaleur, de l'hypotension, des céphalées et des tremblements. Parmi les effets indésirables fréquemment associés à ce médicament, on a signalé une dorsalgie, des étourdissements, la présence d'un goût métallique dans la bouche, une sudation excessive, une douleur thoracique, une dyspnée, des frissons, une tachycardie et de l'anxiété.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Affections cardiaques : bradycardie*, ischémie myocardique*, allongement de l'intervalle QT*

* A signalé avec l'ocytocine (la carbétocine est un analogue de l'ocytocine)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Au cours des essais cliniques, la carbétocine a été administrée en association avec un certain nombre d'analgésiques, d'antibiotiques, d'antirétroviraux, de spasmolytiques et d'agents utilisés pour l'anesthésie péridurale ou rachidienne, et aucune interaction médicamenteuse n'a été détectée. Aucune étude visant spécifiquement à détecter des interactions médicamenteuses n'a toutefois été menée.

Aucune interaction médicamenteuse en particulier n'a été signalée avec la carbétocine.

Cependant, puisque la structure de la carbétocine est étroitement liée celle de l'ocytocine, il est possible que certaines des mêmes interactions médicamenteuses reconnues comme étant associées à l'ocytocine ne puissent être exclues avec la carbétocine :

- L'ocytocine peut potentialiser l'effet d'augmentation de la tension artérielle des agents de vasoconstriction. Des cas graves d'hypertension ont été signalés lorsque l'ocytocine a été administrée de 3 à 4 heures après l'administration en prophylaxie d'un vasoconstricteur avec une anesthésie par bloc caudal.
- Certains anesthésiques par inhalation, tels que l'halothane et le cyclopropane, peuvent avoir un effet hypotensif et réduire l'effet de l'ocytocine sur l'utérus. Des arythmies ont été signalées pour l'ocytocine lors de son utilisation concomitante.
- Il a été constaté que les prostaglandines potentialisent l'effet de l'ocytocine. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser les prostaglandines et l'ocytocine ensemble. S'ils sont administrés de manière concomitante, la patiente doit être surveillée attentivement.
- L'ocytocine doit être considérée comme étant potentiellement arythmogène, en particulier chez les patientes présentant d'autres facteurs de risque de torsades de pointes,

notamment l'utilisation de médicaments qui prolongent l'intervalle QT, ou chez les patientes ayant des antécédents de syndrome du QT long.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucun cas d'abus et de dépendance n'a été signalé avec la carbétocine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

DURATOCIN (injection de carbétocine) est un analogue nonapeptide synthétique à longue durée d'action de l'ocytocine qui possède des propriétés agonistes. Il peut être administré par voie intraveineuse en dose unique immédiatement après l'accouchement par césarienne sous anesthésie épidurale ou rachidienne, pour prévenir l'atonie utérine et l'hémorragie post-partum.

Les propriétés cliniques et pharmacologiques de la carbétocine sont similaires à celles de l'ocytocine d'origine naturelle, une autre hormone présente dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Comme l'ocytocine, la carbétocine se lie de façon sélective aux récepteurs de l'ocytocine qui se trouvent sur le muscle lisse de l'utérus, entraînant des contractions rythmiques de l'utérus et une augmentation de la fréquence des contractions existantes et du tonus utérin. Le nombre de récepteurs de l'ocytocine situés sur l'utérus est très faible chez la femme qui n'est pas enceinte et augmente au cours de la grossesse, pour atteindre le maximum au moment de l'accouchement. Par conséquent, la carbétocine n'a aucun effet sur l'utérus lorsque la femme n'est pas enceinte, mais a un puissant effet utérotonique sur ce dernier lorsque la femme est enceinte ou juste après l'accouchement.

Après l'administration intraveineuse ou intramusculaire de carbétocine, les contractions utérines apparaissent rapidement, des contractions fermes étant obtenues dans un délai de

deux minutes. La durée d'action totale d'une injection intraveineuse unique de carbétocine sur l'activité utérine est d'environ une heure, ce qui montre que la carbétocine peut agir suffisamment longtemps pour prévenir l'hémorragie post-partum dans la période immédiatement après l'accouchement. Par rapport à l'ocytocine, la carbétocine provoque une réponse utérine prolongée lorsqu'elle est administrée après l'accouchement, tant du point de vue amplitude que du point de vue fréquence des contractions.

Une dose unique de 100 mcg de carbétocine administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire immédiatement après l'accouchement est comparable à l'ocytocine pour prévenir l'atonie utérine et minimiser les saignements utérins. L'administration de carbétocine semble également améliorer l'involution utérine au début de la période post-partum.

10.2 Pharmacodynamie

Des études in vivo menées sur des rats ont démontré que la carbétocine possède un effet utérotonique comparable à celui de l'ocytocine. L'intensité maximale est moindre, mais la durée d'action est plus longue.

On a évalué la relation entre la dose de carbétocine et la réponse (contraction utérine) au cours d'une étude clinique ouverte menée auprès de 18 femmes enceintes en bonne santé qui se sont soumises à une césarienne non urgente sous anesthésie épidurale (Boucher 1990⁷). Dans cette étude, on a déterminé la dose intraveineuse de carbétocine nécessaire à l'obtention d'une contraction tétanique soutenue après la césarienne. On a établi la « dose efficace minimale » que l'on a définie comme la dose qui produisait une contraction utérine adéquate chez 100 % des patientes. Une injection intraveineuse unique de 100 mcg a permis de maintenir la contraction après les césariennes.

Une étude exploratoire réalisée chez des femmes ayant accouché par voie vaginale normale a été entreprise pour déterminer la dose intraveineuse de carbétocine requise pour produire des contractions soutenues de l'utérus post-partum. Dix-sept (17) femmes ont reçu une dose intraveineuse unique de 8 à 100 mcg de carbétocine entre le jour 1 et 2 post-partum. Au total, 14 femmes ont obtenu des contractions utérines tétaniques, alors qu'aucune réponse n'a été observée chez trois femmes, après l'administration de 10, 12 et 40 mcg de carbétocine, respectivement. Des doses de 50 mcg et de 100 mcg de carbétocine ont provoqué des contractions utérines tétaniques. Les résultats de l'essai en question se trouvent dans le tableau suivant.

Tableau 5 Répartition des patientes selon le nombre de doses nécessaires pour produire la tétanie

Augmentation des paliers (mcg)	Numéro du cas	Nbre de paliers administrés	Dose totale (mcg)	Dose tétanique (mcg)	Efficacité d'une dose unique
100	5	1	100	100	1/1 (100 %)
50	1	1	50	50	1/1 (100 %)
10	2	2	20	20	6/10 (60 %)
	3	4	40	Aucune tétanie ^a	
	4	4	40	30	
	6	2	20	10	
	7	3	30	10	
	8	1	10	Aucune tétanie ^b	
	9	1	10	10	
	10	1	10	10	
	14	1	10	10	
	15	1	10	10	
2	11	5	10	10	0/5 (0 %)
	12	5	10	8	
	13	4	8	8	
	16	6	12	Aucune tétanie ^c	
	17	5	10	Aucune tétanie ^d	

a Analyse du dossier impossible. La patiente a signalé l'apparition de contractions débutant 2 minutes après la première injection et continuant pendant environ 5 minutes après l'injection de la dernière dose.

b Analyse du dossier impossible. La patiente a signalé l'apparition de contractions débutant 2 minutes après la première injection.

c Analyse du dossier impossible. La patiente n'a pas signalé l'apparition de contractions.

d Analyse du dossier impossible. La patiente a signalé l'apparition de réelles contractions débutant 1 minute 40 secondes après l'injection et durant 60 minutes.

Après l'administration intraveineuse de carbétocine, le déclenchement de l'activité utérine est rapide. Cette activité survient dans 1,2 + 0,5 minute. La durée totale d'une injection intraveineuse unique de carbétocine sur l'activité utérine est d'environ une heure.

10.3 Pharmacocinétique

La clairance de la carbétocine de l'organisme (totale et rénale), le volume de distribution et les

demi-vies de distribution et d'élimination ne semblent pas dépendre de la dose, tandis que la C_{max} et l' ASC_{0-4} changent proportionnellement avec l'augmentation de la dose.

La pharmacocinétique de la carbétocine a été étudiée chez des femmes en bonne santé. La carbétocine fait montre d'une élimination biphasique après son administration intraveineuse avec des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'éventail de doses variant de 400 à 800 mcg. La moyenne géométrique de la demi-vie terminale est de 33 minutes, après administration intraveineuse, et de 55 minutes, après administration intramusculaire. Après administration intramusculaire, les concentrations maximales sont atteintes après 30 minutes, et la moyenne géométrique de la biodisponibilité est de 77 %. Le volume moyen de distribution à l'état de pseudo-équilibre (V_z) est de 22 L. La clairance rénale de la forme inchangée est faible et < 1 % de la dose injectée est excrétée inchangée par les reins, indiquant que la carbétocine, comme l'ocytocine, est principalement éliminée par des voies non rénales.

Les paramètres pharmacocinétiques de la carbétocine intraveineuse sont indiqués dans le Tableau 6.

Tableau 6 Résumé statistique des principaux paramètres pharmacocinétiques de la carbétocine après l'administration par voie intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) de la formulation de la carbétocine thermostable (ensemble d'analyses pharmacocinétiques)

Paramètre	Moyenne géométrique (CV %)	
	Carbétocine à 100 mcg par voie IV (N = 19)	Carbétocine à 100 mcg par voie IM (N = 20)
$ASC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	2,762 (21,6 %)	2,147 (18,7 %)
ASC_t (ng*h/mL)	2,697 (21,8 %)	2,022 (20,3 %)
C_{max} (ng/mL)	7,232 (17,4 %) ^a	1,030 (30,4 %)
t_{max} (h) ^b	S.O.	0,500 (0,250; 0,750)
$t_{1/2}$ (h)	0,5480 (25,8 %)	0,9157 (28,4 %)

$ASC_{0-\infty}$ = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps à partir de 0 et extrapolé à l'infini; ASC_t = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps à partir de 0 jusqu'à la dernière concentration quantifiable; C_{max} = concentration maximale observée; CV % = coefficient de variation (en pourcentage);
IM = intramusculaire; IV = intraveineuse; S.O = sans objet; t_{max} = délai pour atteindre les concentrations maximales observées, $t_{1/2}$ = demi-vie terminale.
^a Concentration mesurée 5 minutes après administration de la dose.
^b Il s'agit des résultats médians (minimum, maximum).
Source : Tableau 9-1 et annexe A9.3.2.3.1, CTR 000146 [5.3.1.1]

Après l'administration intraveineuse, moins de 1 % de la dose de carbétocine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Une petite quantité de carbétocine est transmise dans le lait maternel. On a détecté des concentrations plasmatiques maximales de carbétocine chez 5 femmes qui allaitaient leur bébé 15 à 30 minutes après l'administration du médicament à des taux de $1\ 035 \pm 218$ pg/mL. Les concentrations maximales dans le lait ont été environ 56 fois plus faibles que dans le plasma après 120 minutes.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Fiole à usage unique. Utiliser si le contenu de la fiole est limpide et incolore. Une fois que la fiole a été ouverte, le produit doit être utilisé immédiatement. Jeter toute portion inutilisée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune. DURATOCIN n'impose aucune instruction particulière de manipulation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

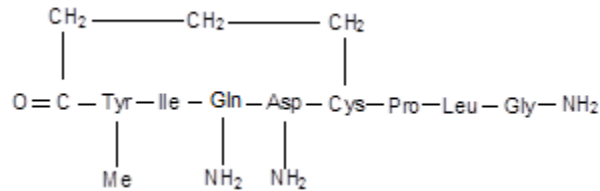
Nom propre : Carbétocine (DCI)

Nom chimique : 1-désamino-1-monocarpa-2-(0-méthyle)-tyrosine ocytocine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₅H₆₉N₁₁O₁₂S

988,1

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La carbétocine est une poudre lyophilisée blanche légère qui est soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol et l'acide acétique. La carbétocine est insoluble dans l'éther et l'éther de pétrole. Le pH de la carbétocine est de 3,9.

Autres noms : [2-0-méthyltyrosine]-1-déaminocarpa-1-ocytocine
[6,1,B-déaminocystathionine,2-0-méthyle-tyrosine-ocytocine]
[tyr(me)²]-déamino-1-carpa-ocytocine

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Accouchement vaginal

Dans l'ensemble, 14 791 sujets ont reçu de la carbétocine dans le cadre du programme de recherche clinique sur l'accouchement vaginal décrit ci-dessous.

Plan de l'étude

Deux études (Tableau 7) constituent le programme clinique sur l'utilisation de la carbétocine durant un accouchement par voie vaginale. L'étude 000146 a comparé la pharmacocinétique de la carbétocine chez des femmes en bonne santé non enceintes à la suite d'injections par voie intraveineuse et intramusculaire (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Dans l'étude pivot A65870, on a comparé l'utilisation de la carbétocine IM à celle de l'ocytocine IM.

Tableau 7 Aperçu du programme de recherche clinique sur l'accouchement vaginal

ID de l'étude	Phase	Méthodologie	Traitements	Nombre de sujets	Population
000146 Biodisponibilité Pharmacocinétique	1	Étude randomisée, ouverte, à 2 séquences, avec permutation	Carbétocine : 100 mcg par injection IV lente, et 100 mcg par voie IM	Carbétocine : 20	Femmes non enceintes en bonne santé
A65870 Efficacité Innocuité	3	Étude randomisée avec contrôle actif, à double insu et en groupes parallèles	DURATOCIN : à 100 mcg par voie IM Ocytocine : 10 UI par voie IM	DURATOCIN : 14 771 Ocytocine : 14 768	Femmes enceintes en bonne santé accouchant par voie vaginale

IM = intramusculaire; UI = unités internationales; IV = intraveineuse; HPP = hémorragie post-partum

Césarienne

Plan des études – Césarienne non urgente

Trois essais cliniques pivots randomisés et contrôlés ont été menés à l'appui de l'utilisation de la carbétocine chez des femmes enceintes en bonne santé subissant une césarienne non urgente.

Tableau 8 Résumé des essais cliniques menés auprès de patientes subissant une césarienne non urgente

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude = n	Population	Critère d'évaluation principal
Boucher <i>et al.</i> (1998) CLN 6.3.6 Efficacité Innocuité	Étude randomisée, à contrôle actif, à double insu, à double placebo et à groupes parallèles	Carbétocine : bolus de 100 mcg par voie IV Ocytocine : 32,5 UI, perfusion IV sur 16 h	Carbétocine : n = 29 Ocytocine : n = 28	Femmes enceintes en bonne santé subissant une césarienne non urgente sous anesthésie épidurale	Pertes sanguines pendant l'opération l'intervention
Dansereau <i>et al.</i> (1999) CLN 6.3.9	Étude randomisée, à contrôle actif, à	Carbétocine : bolus de 100 mcg par voie IV Ocytocine :	Carbétocine : n = 329 Ocytocine :	Femmes enceintes en bonne santé subissant une	Incidence de la nécessité d'intervenir en ajoutant de

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude = n	Population	Critère d'évaluation principal
Effacité Innocuité	double insu, à double placebo et à groupes parallèles	25 UI, perfusion IV sur 8 h	n = 330	césarienne non urgente sous anesthésie épidurale	l'ocytocine supplémentaire
Barton <i>et al.</i> (1993) CLN 6.3.10 Effacité Innocuité	Étude randomisée, à contrôlée par placebo, double insu et à groupes parallèles	Carbétocine : bolus de 100 mcg par voie IV Placebo : chlorure de sodium à 0,9 % par voie IV	Carbétocine : n = 64 Placebo : n = 58	Femmes enceintes en bonne santé subissant une césarienne non urgente sous anesthésie épidurale	Incidence de la nécessité d'intervenir en ajoutant de l'ocytocine supplémentaire

Plan des études – Césarienne urgente et non urgente

Trois études contrôlées randomisées ont été menées auprès de femmes enceintes qui ont subi une césarienne urgente ou non urgente.

Tableau 9 Résumé des études cliniques menées auprès de patientes qui ont subi une césarienne urgente ou non urgente

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude = n	Population	Critère d'évaluation principal
Attilakos <i>et al.</i> (2010)* Effacité Innocuité	Étude randomisée, avec contrôle actif, à double insu et à groupes parallèles	Carbétocine : 100 mcg par voie IV Ocytocine : 5 UI par voie IV	Carbétocine : n = 188 Ocytocine : n = 189	Femmes enceintes en bonne santé subissant une césarienne urgente ou non urgente sous anesthésie régionale	Incidence de la nécessité d'une intervention ocytocique supplémentaire

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude = n	Population	Critère d'évaluation principal
Borruto <i>et al.</i> (2009)** Efficacité Innocuité	Étude randomisée, avec contrôle actif, à simple insu et groupes parallèles	Carbétocine : 100 mcg par voie IV Ocytocine : 10 UI, perfusion IV pendant 2 h	Carbétocine : n = 52 Ocytocine : n = 52	Femmes enceintes avec au moins un facteur de risque pour une HPP et subissant une césarienne urgente ou non urgente sous anesthésie épidurale	Patientes ayant besoin d'une intervention ocytocique supplémentaire pour traiter une atonie utérine
El Behery <i>et al.</i> (2015)*** Efficacité Innocuité	Étude randomisée, avec contrôle actif, à double insu, à double placebo et à groupes parallèles	Carbétocine : 100 mcg par voie IV Ocytocine : 20 UI, perfusion IV pendant 8 h	Carbétocine : n = 90 Ocytocine : n = 90	Femmes enceintes obèses (IMC > 30), nullipares subissant une césarienne urgente	Hémorragie postpartum importante définie comme des pertes sanguines ≥ 1 000 mL au cours des premières 24 h après l'accouchement

* Population de patientes : 60 % ayant subi une césarienne non urgente et 40 % une césarienne urgente

** Population de patientes mixte : césariennes planifiées et urgentes

*** Population de patientes : toutes les césariennes étaient urgentes

14.2 Résultats de l'étude

Accouchement vaginal

Étude A65870

L'efficacité de la carbétocine (IM) dans la prévention des hémorragies post-partum après un accouchement par voie vaginale a été établie dans une étude randomisée avec contrôle actif, à double insu. Au total, 29 645 sujets ont été randomisés pour recevoir une seule dose de carbétocine à 100 mcg ou 10 UI d'ocytocine, par voie intramusculaire. Pour ce qui est du critère d'évaluation principal, soit la perte d'au moins 500 mL de sang ou l'utilisation d'autres utérotoniques, des taux similaires ont été obtenus dans les deux groupes de traitement

(carbétocine: 2 135 sujets, 14,47 %; oxytocine : 2 122 sujets, 14,38 %; risque relatif [RR] de 1,01; IC à 95 % : 0,95 à 1,06). La limite supérieure de l'IC à 95 % était inférieure à la marge de non-infériorité de 1,16 prédéfinie pour ce critère d'évaluation, ce qui a démontré que la carbétocine était au moins aussi efficace que l'oxytocine quant au critère d'évaluation principal. Pour ce qui est des critères secondaires, aucune différence n'a été constatée à un niveau de signification de 5 % entre les groupes (Widmer 2018⁸).

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la carbétocine n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Cependant, le programme de recherche clinique sur la carbétocine pour la prévention des hémorragies post-partum à la suite d'accouchements vaginaux (A65870) comptait 151 filles âgées de 12 à 18 ans ayant reçu de la carbétocine à la dose recommandée de 100 mcg.

Publications – Administration de la carbétocine par voie intraveineuse après un accouchement vaginal

La publication d'une étude randomisée, contrôlée et à triple insu (Amornpetchakul, 2018⁹), a indiqué que l'administration intraveineuse de carbétocine à 100 mcg était plus efficace que l'administration intraveineuse de 5 UI d'oxytocine dans la prévention des HPP atoniques pour les grossesses uniques comportant au moins un facteur de risque de HPP après un accouchement vaginal. Le groupe ayant reçu de la carbétocine (n = 174) présentait une incidence plus faible de HPP atonique (perte sanguine \geq 500 mL) que le groupe ayant reçu de l'oxytocine (n = 176) [0 % vs 6,3 %; valeur p nominale < 0,01]. Aucune différence significative concernant les effets secondaires n'a été constatée entre les groupes.

Il n'existe actuellement aucune étude adéquate comparant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intraveineuse de carbétocine à 100 mcg par rapport à l'administration intraveineuse de 10 UI d'oxytocine dans la prévention des HPP après un accouchement vaginal.

Césarienne

Césarienne non urgente

L'étude de Boucher (1998) n'a démontré aucune différence significative sur la prévention des pertes sanguines excessives pendant l'intervention entre l'administration de 100 mcg de carbétocine par voie intraveineuse et la perfusion de 32,5 UI d'oxytocine pendant une période de 16 heures. Les pertes sanguines moyennes dans le groupe carbétocine ont été de 159 \pm 92 mL comparativement à 188 \pm 115 mL pour le groupe oxytocine (p = 0,30). Toutefois, le pourcentage de sujets pour qui les pertes sanguines ont été \leq 200 mL dans le groupe carbétocine a été significativement plus élevé que pour le groupe oxytocine (79 % par rapport à 53 %; p < 0,05). Aucun sujet appartenant au groupe carbétocine n'a eu besoin d'un traitement oxytocique supplémentaire pour pallier une atonie utérine ou des saignements

excessifs; une intervention ocytocique supplémentaire a été nécessaire chez 3 sujets du groupe traité par l'ocytocine (11 %).

Cette étude a permis de démontrer qu'un bolus unique de carbétocine administré par injection intraveineuse était au moins aussi efficace qu'une perfusion continue d'ocytocine pendant 16 heures pour le maintien de la contraction utérine après une césarienne et pour prévenir les pertes sanguines excessives causées pendant l'intervention après l'accouchement par césarienne. Cette étude a confirmé la capacité d'une dose intraveineuse de 100 mcg de carbétocine pour le maintien du tonus utérin adéquat après la césarienne. La carbétocine a également semblé accélérer les premiers stades de l'involution utérine, associée au retour de l'utérus à sa taille et sa position d'avant la grossesse.

Un deuxième essai à double insu (Dansereau, 1999) a comparé les effets de l'injection d'une dose intraveineuse unique de 100 mcg de carbétocine à ceux d'une perfusion d'ocytocine sur 8 heures chez 659 femmes enceintes en bonne santé après une césarienne non urgente pratiquée sous anesthésie épidurale ou rachidienne. Le principal objectif a été de comparer l'innocuité et l'efficacité des deux traitements pour le maintien d'une contraction utérine adéquate après une césarienne. La principale variable d'efficacité a été la fréquence de la nécessité de recourir à un traitement ocytocique supplémentaire pendant les 48 heures qui ont suivi la césarienne. La carbétocine a été associée à une plus faible incidence du « besoin de recourir à une intervention ocytocique supplémentaire » lorsqu'on l'a comparé à l'ocytocine : une telle intervention s'est avérée nécessaire chez 15 (5 %) des patientes qui ont reçu 100 mcg de carbétocine par voie intraveineuse comparativement à 32 (10 %) des patientes qui ont reçu 25 UI d'ocytocine ($p = 0,031$). La carbétocine a été associée à une prolongation significative du délai avant la nécessité d'intervenir comparativement à l'ocytocine : 2,03 heures et 0,18 heure, respectivement (médianes).

L'étude de Barton (1993) a évalué l'innocuité et l'efficacité de la carbétocine, par rapport à un placebo, pour la maîtrise des hémorragies après une césarienne. Cette étude multicentrique a été menée auprès de 122 patientes. L'efficacité était établie comme la non-nécessité d'intervenir par un traitement ocytocique supplémentaire après l'administration du médicament à l'étude. Lorsque la carbétocine a été administrée en un bolus unique de 100 mcg par voie intraveineuse après l'accouchement lors d'une césarienne non urgente pratiquée sous épidurale, on a démontré qu'elle était significativement plus efficace que le placebo pour prévenir l'atonie utérine et les saignements excessifs et que seulement 13 % des patientes ont nécessité une intervention avec un traitement ocytocique supplémentaire comparativement à 72 % des patientes appartenant au groupe placebo ($p = 0,001$).

Césarienne urgente et non urgente

L'étude d'Attilakos (2010) a démontré la carbétocine à 100 mcg par voie intraveineuse était significativement supérieure l'ocytocine à 5 UI par voie intraveineuse pour la réduction de la nécessité d'une intervention ocytocique supplémentaire. Une telle intervention supplémentaire a été nécessaire chez 33,5 % des sujets recevant de la carbétocine

comparativement à 45,5 % des sujets recevant de l'ocytocine (risque relatif de 0,74, IC à 95 % : 0,57-0,95; p = 0,023). On n'a pas constaté de différences significatives entre les groupes de traitement en ce qui avait trait au nombre de sujets subissant des hémorragies postpartum excédant 1 000 mL, aux pertes sanguines peropératoires estimées, au tonus utérin, à l'incidence de transfusions sanguines ou aux différences dans les concentrations d'hémoglobine.

L'étude de Borruto (2009) a montré qu'une intervention ocytocique supplémentaire était nécessaire chez un nombre nettement moindre de sujets du groupe carbétocine par rapport à ceux du groupe ocytocine (3,8 % vs 9,6 %; p < 0,01). De plus, on a dû effectuer un massage utérin chez un nombre significativement inférieur de sujets du groupe carbétocine comparativement à ceux du groupe ocytocine (38,4 % par rapport à 57,7 %, p < 0,01). L'intervalle moyen avant l'intervention (perfusion d'ocytocine et massage utérin) a été comparable pour les deux groupes de traitement. La position du fond utérin était sous le nombril pour un plus grand nombre de sujets du groupe carbétocine (indiquant une plus grande involution utérine) à tous les points dans le temps après le transfert au service de maternité; cette variable est devenue statistiquement significative après 24 h (p < 0,05). Le pourcentage de sujets dont les pertes sanguines ont été ≤ 500 mL a été plus élevé dans le groupe recevant 100 mcg de carbétocine par voie intraveineuse que dans le groupe recevant une perfusion de 10 UI d'ocytocine pendant 2 h (81 % vs 55 %; p = 0,05). On n'a pas constaté de différence significative dans les pertes sanguines moyennes entre les deux groupes de traitement bien qu'elles aient été inférieures de 30 mL dans le groupe carbétocine (p = 0,5).

Les résultats de l'étude d'El Behery menée auprès de femmes présentant un risque accru d'hémorragie postpartum sont résumés au Tableau 10. Des incidences significativement inférieures sur le plan statistique ont été observées chez les patientes traitées par la carbétocine quant aux hémorragies post-partum (p = 0,03), aux pertes sanguines estimées (p = 0,002) et à la nécessité d'une transfusion (p = 0,04) comparativement aux patientes ayant reçu l'ocytocine. Les taux d'hémoglobine observés avant l'accouchement et 24 heures postpartum étaient semblables; 2,22 % des patientes traitées par la carbétocine comparativement à 71,11 % des patientes ayant reçu l'ocytocine ont eu besoin d'urétoniques supplémentaires (p = 0,002). La contractilité utérine a été meilleure dans le groupe carbétocine 2 h et 12 h postpartum (p < 0,05).

Tableau 10 Résumé des résultats des études cliniques sur les césariennes urgentes et non urgentes

Étude	Carbétocine à 100 mcg par voie IV	Ocytocine****	Valeur p
Nécessité d'un ocytocique supplémentaire n/N (%)			
Attilakos <i>et al.</i> * ¹	63/188 (33,5)	86/189 (45,5)	RR de 0,74 (IC à 95 % : 0,57-0,95) 0,023

Étude	Carbétocine à 100 mcg par voie IV	Ocytocine****	Valeur p
Borruto <i>et al.</i> ²	2/52 (3,8)	5/52 (9,6)	RR de 1,83 (IC à 95 % : 0,9-2,6) <0,01
El Behery <i>et al.</i> ³	2/90 (2,2)	64/90 (71,1)	0,0002
Incidence d'HPP n/N (%)			
Attilakos <i>et al.</i> ¹	9/186 (4,8)	9/189 (4,8)	ns
Borruto <i>et al.</i> ²	-	-	-
El Behery <i>et al.</i> ³	2/90 (2,2)	12/90 (13,33)	0,03
Pertes sanguines (mL)			
Attilakos <i>et al.</i> ^{***1}	500 (400-700)	500 (400-600)	
Borruto <i>et al.</i> (POP) **2	370,1	400,5	0,5
El Behery <i>et al.</i> ^{**3}	689 ± 580	1027 ± 659	0,002
Réduction moyenne de l'hémoglobine dL			
Attilakos <i>et al.</i> ^{**1}	1,6 (IC à 95 % : 1,5-1,8)	1,6 (IC à 95 % : 1,5-1,8)	
Borruto <i>et al.</i> ²	-	-	-
El Behery <i>et al.</i> ^{**3}	1,74 (0,87)	0,94 (0,64)	0,03
Besoin de transfusion			
Attilakos <i>et al.</i> ¹	4/188 (2,1)	5/189 (2,6)	< 0,99
Borruto <i>et al.</i> ²	-	-	-
El Behery <i>et al.</i> ³	0/90 (0)	14/90 (15,6)	0,04
El Behery <i>et al.</i> ³	0/90 (0)	14/90 (15,6)	0,04

* Mesure de résultat principal, ** Moyenne ± É.T. *** Médiane (ÉIQ), ns – non significatif, POP – peropératoire

**** Attilakos *et al.* = 5 UI, Borruto *et al.* = 10 UI, El Behery *et al.* = 20 UI

¹ Population de patientes : 60 % ayant subi une césarienne non urgente et 40 % une césarienne urgente

² Population de patientes mixte : césariennes planifiées et urgentes

³ Population de patientes : toutes les césariennes étaient urgentes

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Dans les études de toxicologie aiguë, la DL₅₀ était estimée à 10 mg/kg dans le cadre d'une étude sur l'administration intraveineuse chez le rat. On a observé chez ces animaux des signes cliniques importants (léthargie, gibbosité, horripilation, respiration rapide et mouvements non

coordonnés). En utilisant la DL₅₀, la dose correspondant à un rat de 100 g serait de 1 000 mcg, ce qui équivaut à dix fois la dose utilisée chez les humains.

Quatre groupes de 20 rats ont reçu la carbétocine par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour pendant 28 jours. Aucun décès et aucun signe clinique n'ont été attribués au traitement.

Seize beagles femelles ont reçu de la carbétocine par injection intraveineuse quotidienne pendant 28 jours à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Aucun décès et aucun signe clinique n'ont été attribués au traitement. Aucune modification hématologique, de chimie clinique, d'examen d'urine liée au traitement n'est survenue.

La carbétocine s'est révélée dénuée d'activité mutagène dans une série de tests de mutagénicité. Aucune étude sur l'action carcinogène n'a été effectuée.

Aucune étude de reproduction et de tératologie n'a été effectuée, puisque le médicament est destiné à administrer une dose unique immédiatement après l'accouchement.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

DURATOCIN

Injection de carbétocine

Lisez attentivement ce qui suit pour obtenir de l'information sur **DURATOCIN**. Le présent dépliant est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DURATOCIN**.

Pour quoi **DURATOCIN** est-il utilisé?

- **DURATOCIN** réduit la taille de l'utérus, ce qui permet d'éviter les saignements importants chez les femmes qui ont accouché.

Comment **DURATOCIN** agit-il?

La carbétocine est l'ingrédient actif de **DURATOCIN**. Elle se fixe sur des parties spéciales des cellules musculaires de l'utérus et provoque la contraction de celui-ci.

Quels sont les ingrédients dans **DURATOCIN**?

Ingrédients médicinaux : carbétocine

Ingrédients non médicinaux : mannitol, L-méthionine, hydroxyde de sodium, acide succinique, eau pour injection.

DURATOCIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution, 100 mcg / mL

DURATOCIN ne doit pas vous être administré si vous :

- êtes enceinte. **DURATOCIN** ne doit être administré qu'après l'accouchement.
- êtes allergique à la carbétocine ou à n'importe quel des ingrédients de **DURATOCIN**.
- êtes atteinte d'une maladie cardiaque grave.
- avez déjà présenté une réaction allergique à l'ocytocine. Ce médicament est parfois administré pendant ou après le travail.
- avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir **DURATOCIN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. AVANT de recevoir **DURATOCIN**, indiquez si vous avez des antécédents/êtes atteinte de ce qui suit :**

- problème rénal ou hépatique (du foie);

- pré-éclampsie (élévation de la tension artérielle pendant la grossesse) ou d'éclampsie (convulsions si la pré-éclampsie s'aggrave);
- problèmes cardiaques ou circulatoires (comme de l'hypertension artérielle);
- épilepsie;
- migraines;
- asthme; ou
- si vous allaitez. Une faible quantité de DURATOCIN passera dans votre lait maternel. Cependant, vous n'êtes pas obligée d'arrêter l'allaitement pour autant.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DURATOCIN :

- Les médicaments qui provoquent un rétrécissement des vaisseaux sanguins
- Les médicaments que vous respirez pour vous endormir en vue d'une intervention chirurgicale, comme l'halothane et le cyclopropane
- Les prostaglandines, qui sont des médicaments utilisés pour induire le travail

Comment DURATOCIN est-il administré :

DURATOCIN vous sera administré juste après l'accouchement.

Si vous accouchez par voie vaginale, DURATOCIN vous sera administré :

- par injection dans une veine. C'est ce qu'on appelle une injection intraveineuse; ou
- par une injection dans un muscle. C'est ce qu'on appelle une injection intramusculaire.

Si vous accouchez par césarienne, DURATOCIN sera administré par injection intraveineuse.

Dose habituelle :

Dose de 100 mcg administrée en une seule injection de 1 mL de DURATOCIN.

Surdosage :

Si l'on vous a accidentellement administré une dose trop importante de DURATOCIN, il se peut que votre utérus se contracte fortement, ce qui peut provoquer des douleurs abdominales. Il peut également provoquer une somnolence, une baisse d'énergie et un mal de tête. Ces symptômes sont dus à une accumulation d'eau dans votre corps.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de DURATOCIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous a administré une dose de DURATOCIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Nausées, vomissements
- Douleur abdominale
- Démangeaisons, bouffées vasomotrices
- Sensation de chaleur
- Fièvre
- Maux de tête
- Tremblements
- Étourdissements
- Goût métallique dans la bouche
- Sueurs, frissons
- Douleurs au dos
- Rythme cardiaque rapide

Les effets secondaires observés avec des produits similaires et auxquels on peut s'attendre avec la carbétocine comprennent les suivants :

- Rythme cardiaque lent
- Rythme cardiaque irrégulier
- Douleur thoracique
- Évanouissement
- Palpitations (vous pouvez avoir l'impression que votre cœur s'emballé, bat très fort, palpite ou saute des battements), ce qui peut signifier que votre cœur ne bat pas correctement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Hypotension (baisse de la tension artérielle) : des étourdissements, des évanouissements et une sensation de tête légère peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.		✓	
COURANT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse.		✓	
Douleur à la poitrine		✓	
Rythme cardiaque rapide		✓	
Essoufflement; difficultés respiratoires	✓		
Anxiété	✓		

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conservez le produit entre 15 °C et 30 °C. Utilisez DURATOCIN immédiatement après l'ouverture de la fiole.

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

Pour en savoir davantage au sujet de DURATOCIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du Ferring Inc. www.ferring.ca/fr ou en téléphonant le 1-866-384-1314.

Le présent dépliant a été rédigé par Ferring Inc.
Dernière révision 22 mars 2022.