

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Trométhamine de carboprost injectable USP

250 mcg/mL Carboprost (sous forme de carboprost trométhamine)

Prostaglandine

Juno Pharma Canada Inc.
11177 Rue Hamon
Montreal, Quebec H3M 3E4

Numéro de contrôle: 501381

Date de l'autorisation initiale :
Le 8 mai 2023

Date de révision :
30 juin 2026

Table des matières

Table des matière.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	11
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	19

PrTrométhamine de carboprost injectable, USP

250 mcg/mL (sous forme de carboprost trométhamine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intramusculaire	Solution Stérile 250 mcg / mL	Alcool benzylique <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> <i>Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'utilisation de Trométhamine de carboprost injectable USP (trométhamine de carboprost) est indiquée pour le traitement de :

- L'hémorragie du postpartum due à une atonie utérine qui ne réagit pas favorablement aux méthodes thérapeutiques habituelles.

Le traitement préalable doit comprendre l'administration d'ocytocine par voie intraveineuse, des techniques de manipulation telles que le massage utérin et, sauf contre-indication, des préparations intramusculaires d'ergot de seigle. Des études ont montré que dans de tels cas, l'utilisation de la trométhamine de carboprost a permis un contrôle satisfaisant de l'hémorragie, bien qu'il ne soit pas clair si les effets continus ou retardés des agents écoliques précédemment administrés ont contribué à ce résultat. Dans une proportion élevée de cas, la trométhamine de carboprost utilisée de cette manière a permis de mettre fin à l'hémorragie menaçant le pronostic vital et d'éviter une intervention chirurgicale d'urgence.

CONTRE-INDICATIONS

1. Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation (trométhamine de carboprost, chlorure de sodium, alcool benzylique)
2. Affection cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique évolutive avérée
3. Pelvipéritonite aiguë

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Trométhamine de carboprost injectable USP comme d'autres ocytociques puissants, ne doit être administrée qu'aux doses recommandées et par du personnel médical dûment qualifié œuvrant dans un hôpital pourvu d'une unité de soins intensifs et d'installations permettant la réalisation de chirurgies d'urgence.

Trométhamine de carboprost injectable USP ne doit pas être utilisée pour déclencher le travail de l'accouchement.

Trométhamine de carboprost injectable USP ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

Trométhamine de carboprost injectable USP ne doit pas être utilisée pendant la grossesse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes*).

Trométhamine de carboprost injectable USP n'est pas indiquée chez les enfants. Ce produit contient de l'alcool benzylique, une substance dont l'administration a été associée à des cas de « syndrome de halètement » mortel chez des prématurés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, enfants*).

Appareil cardiovasculaire

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'hypotension ou d'hypertension artérielle, ou de maladies cardiovasculaires.

Dans de rares cas, on a signalé un collapsus cardiovasculaire lors de l'utilisation de certaines prostaglandines, ce dont il faut tenir compte pendant l'administration de trométhamine de carboprost.

Neuf patientes sur 248 (4 %) qui ont été traitées pour une hémorragie du postpartum ont présenté une élévation de la tension artérielle, rapportée à titre d'effet indésirable. L'ampleur de l'hypertension artérielle était modérée et on ignore si cet état était dû directement à la trométhamine de carboprost ou à un retour à un état d'hypertension gestationnelle après correction du choc hypovolémique. Quoi qu'il en soit, les cas signalés n'ont pas exigé de traitement antihypertensif spécifique.

Dans un essai de pharmacovigilance ayant porté sur 333 cas d'hémorragie du postpartum, les investigateurs ont considéré que 17 cas (5 %) d'hypertension artérielle étaient liés au médicament.

Système endocrinien et métabolisme

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes ayant des antécédents de diabète.

Hématologie

En général, les prostaglandines influent sur l'agrégation plaquettaire par effet d'inhibition. L'expérience clinique de l'effet de la trométhamine de carboprost sur les facteurs de la coagulation chez l'être humain est limitée. En raison du manque de données sur cette question, il est recommandé de surveiller les paramètres de la coagulation.

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'anémie.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents de maladie hépatique ou d'ictère (jaunisse).

Système immunitaire

On a établi que la chorio-amnionite était un facteur de complication contribuant à l'atonie et à l'hémorragie utérines chez 8 patientes sur 115, dont 3 n'ont pas réagi favorablement à la trométhamine de carboprost. Cette complication survenant au cours du travail d'accouchement peut avoir un effet inhibiteur sur la réaction de l'utérus à la trométhamine de carboprost similaire à celui qui a été signalé pour d'autres agents ocytociques.

Appareil locomoteur

Des études sur l'animal, ayant duré plusieurs semaines et ayant porté sur de fortes doses du produit, ont montré que les prostaglandines E et F peuvent induire une prolifération osseuse. On a observé également cet effet chez des nouveau-nés ayant été longuement traités par la prostaglandine E₁. On ne dispose pas de données permettant d'établir que l'administration de courte durée de la trométhamine de carboprost peut entraîner des effets similaires sur les os.

Neurologie

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'épilepsie.

Ophtalmologie

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents de glaucome ou de pression intraoculaire élevée.

Fonction rénale

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents de maladie rénale.

Appareil respiratoire

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'asthme.

Des cas de bronchoconstriction ont été rapportés après l'exposition à la trométhamine de carboprost, mais cet effet n'est que rarement important sur le plan clinique, sauf chez les patientes asthmatiques.

Sensibilité et résistance

Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes et œdème angioneurotique) ont été signalées chez des patientes traitées par la trométhamine de carboprost depuis la commercialisation du médicament (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament*).

Fonction sexuelle et reproduction

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être utilisée avec prudence chez les patientes ayant déjà subi une intervention chirurgicale à l'utérus.

Autre

L'utilisation de la trométhamine de carboprost est associée à une pyrexie transitoire qui peut être due à un effet sur la thermorégulation hypothalamique. De la fièvre a été signalée chez 8 patientes sur 115 (7 %) traitées dans le cadre d'un essai clinique ouvert portant sur des patientes souffrant d'une hémorragie du postpartum due à une atonie utérine et n'ayant pas répondu au traitement non chirurgical conventionnel (massage du fond utérin, administration intraveineuse d'oxytocine et/ou administration intramusculaire de méthylergonovine).

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproductrice féminine; toute dose de carboprost qui entraîne une augmentation de la tonicité utérine peut entraîner un risque pour l'embryon ou le fœtus. Trométhamine de carboprost injectable USP est indiquée dans la période qui suit l'accouchement, mais non durant la grossesse.

Trométhamine de carboprost injectable USP contient de l'alcool benzylique, une substance qui peut pénétrer le placenta.

Femmes qui allaitent : Aucune étude de pharmacocinétique humaine n'a été effectuée sur l'excrétion de la trométhamine de carboprost dans le lait maternel. Toutefois, si l'on se fie aux taux de clairance plasmatique du produit, il est recommandé de ne pas allaiter pendant au moins 6 heures après l'administration du médicament.

Enfants : Les profils d'innocuité et d'efficacité de Trométhamine de carboprost injectable USP n'ont pas été établis chez les enfants. L'utilisation de Trométhamine de carboprost injectable USP n'est pas indiquée chez les enfants.

Trométhamine de carboprost injectable USP contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique a été associé à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » chez des enfants. Les manifestations de ce syndrome comprennent l'acidose métabolique, la détresse respiratoire, la respiration haletante, le dysfonctionnement du système nerveux central, les convulsions, les hémorragies intracrâniennes, l'hypotonie, le collapsus cardiovasculaire et la mort.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables de la trométhamine de carboprost sont généralement transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont liées à son effet sur la contractilité du muscle lisse.

Parmi les patientes qui ont participé aux études cliniques, environ deux tiers (66 %) ont présenté des vomissements et de la diarrhée, environ un tiers (33 %) des nausées, un huitième (12 %) une augmentation de la température supérieure à 1,1 °C et un quatorzième (7 %) des bouffées vasomotrices.

Le traitement préalable ou l'administration concomitante d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques permet de réduire considérablement l'incidence très élevée des effets indésirables gastro-intestinaux communs à l'ensemble des prostaglandines. Leur utilisation doit être considérée comme une partie intégrante de la prise en charge des patientes.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Le tableau ci-après comporte la liste des effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques, classés en fonction du système, de l'appareil ou de l'organe touché, ainsi que de la fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Système, appareil ou organe	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1000 à < 1/100)	Fréquence inconnue
Cœur			Tachycardie	
Oreille et labyrinthe			Acouphène Vertige	
Yeux			Douleur oculaire Vision floue	
Appareil digestif	Diarrhée [†] Vomissements [†] Nausées [†]		Hématémèse Douleur épigastrique Sécheresse buccale	Gastralgie
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Gêne rétrosternale	Frissons Tremblements	Oppression thoracique Douleur au point d'injection	

Système, appareil ou organe	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1000 à < 1/100)	Fréquence inconnue
Infections et infestations		Endométrite [†]	Choc septique Infection des voies urinaires	
Investigations	Augmentation de la température corporelle			
Appareil locomoteur et tissu conjonctif			Dorsalgie Myalgie Torticolis	
Système nerveux		Céphalée [†]	Syncope vasovagale Présyncope Léthargie Dystonie Paresthésie Dysgueusie Étourdissements [†] Somnolence	
Troubles psychiatriques			Troubles du sommeil	
Appareil reproducteur et seins		Rétention placentaire Hémorragie utérine	Rupture utérine Perforation de l'utérus Douleur pelvienne [†] Sensibilité des seins	
Appareil respiratoire, thorax et médiastin		Toux	Détresse respiratoire Hyperventilation [†] Dyspnée Asthme Respiration sifflante Hoquet	
Peau et tissus sous-cutanés			Diaphorèse Transpiration	
Troubles vasculaires		Rougeur Bouffées de chaleur	Hypertension	

[†] Les événements ont été rapportés pour les voies d'administration intramusculaire et intra-amniotique. Tous les autres événements ont été rapportés uniquement pour la voie intramusculaire. L'innocuité des voies intramyométrales et intraveineuses n'a pas encore été complètement établie.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patientes qui ont reçu la trométhamine de carboprost après son homologation.

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures.

Troubles du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité (p. ex., réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, œdème angioneurotique; *voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles endocriniens : crise thyrotoxisque.

Troubles psychiatriques : anxiété, nervosité.

Troubles du système nerveux : syncope.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : serrement de la gorge, sensation de suffocation, épistaxis, sécheresse de la gorge, bronchospasme, œdème pharyngien, œdème pulmonaire.

Troubles digestifs : haut-le-cœur.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : crampes aux jambes, blépharospasme.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : sacculation utérine.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique, soif excessive, asthénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'est pas conseillé d'administrer d'autres ocytociques en même temps que la trométhamine de carboprost. Toutefois, 578 (92 %) patientes sur 628 qui ont été traitées par la trométhamine de carboprost avaient reçu auparavant des ocytociques, tels que l'oxytocine et le maléate d'ergométrine (ergonovine). Il faut tenir compte du fait qu'une trométhamine de carboprost peut accentuer l'activité de ces agents ocytotiques.

Effets du médicament sur le mode de vie

Aucune étude n'a été effectuée sur l'effet de la trométhamine de carboprost sur la capacité de conduire un véhicule et de manipuler des machines.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Trométhamine de carboprost injectable USP ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

Les produits pharmaceutiques parentéraux doivent être inspectés visuellement pour détecter les particules et la décoloration avant leur administration, lorsque la solution et le récipient le permettent.

Posologie recommandée et réglage posologique

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être administrée par injection intramusculaire profonde. Au départ, on administre une dose de 250 mcg (1 mL, soit tout le contenu d'un flacon) de trométhamine de carboprost.

Dans les essais cliniques, on a obtenu des résultats satisfaisants dans 80 % des cas avec une dose inférieure à 250 mcg et dans 95 %, avec une dose inférieure à 500 mcg. Dans certains cas, plusieurs administrations d'une dose de 250 mcg à intervalles de 15 à 90 minutes ont permis d'obtenir de bons résultats. La nécessité d'injections supplémentaires et l'intervalle entre leur administration ne peuvent être déterminés que par le médecin traitant en fonction de l'état de la patiente. La dose totale de Trométhamine de carboprost injectable USP ne doit pas dépasser 2 mg (8 doses).

SURDOSAGE

Le surdosage de Trométhamine de carboprost injectable USP devrait entraîner l'accentuation des effets indésirables prévus, tels que les nausées, les vomissements et la diarrhée. Une élévation de la pression sanguine et de la température corporelle peut se produire. On doit administrer un traitement d'appoint, en particulier, une réhydratation.

Bien que l'on connaisse l'existence des antagonistes des prostaglandines, aucune expérience n'a été obtenue à l'heure actuelle concernant leur utilisation en cas de surdosage. Par conséquent, aucune thérapie spécifique pour le surdosage n'est disponible.

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Trométhamine de carboprost injectable USP, administrée par voie intramusculaire pendant la période du post-partum immédiat, stimule les contractions du myomètre. L'action des contractions du post-partum assure une hémostase efficace au site d'implantation placentaire. Le mode d'action de ces contractions n'a pas été déterminé.

Pharmacodynamie

L'atonie utérine est la principale cause d'hémorragie du postpartum. Une expérience clinique poussée des prostaglandines, obtenue au cours d'essais d'induction du travail et d'interruption de la grossesse, a permis d'établir que ces molécules sont des agents utérotoniques efficaces. Il semble que les prostaglandines jouent un rôle dans les mécanismes de l'hémostase du postpartum du fait de leurs propriétés pharmacodynamiques sur la stimulation du myomètre, sur la vasomotricité et sur la fonction plaquettaire. Il a été démontré que la trométhamine de carboprost, un analogue méthylé de la $\text{PGF}_{2\alpha}$, est un agent utérotonique plus puissant et d'une durée d'action plus longue que la molécule mère.

La trométhamine de carboprost stimule également le muscle lisse du tube digestif chez l'être humain. Cette action pourrait être à l'origine des vomissements et (ou) de la diarrhée fréquemment associés à l'administration de la trométhamine de carboprost. Chez les animaux de laboratoire comme chez l'être humain, la trométhamine de carboprost peut augmenter la température corporelle. Aux doses thérapeutiques, on observe une élévation transitoire de la température chez certaines patientes.

Chez les animaux de laboratoire et chez l'être humain, des doses élevées de trométhamine de carboprost peuvent augmenter la tension artérielle, probablement par le biais d'une contraction du muscle lisse de la paroi vasculaire. Cet effet ne s'est pas révélé important du point de vue clinique aux doses utilisées pour mettre fin à une grossesse. Chez certaines patientes, la trométhamine de carboprost peut provoquer une bronchoconstriction transitoire.

Pharmacocinétique

Cinq femmes ayant eu un accouchement vaginal spontané (à terme) ont été traitées immédiatement après l'accouchement par une injection intramusculaire unique de 250 mcg de trométhamine de carboprost. Des échantillons de sang périphérique ont été prélevés à plusieurs reprises au cours des quatre heures suivant le traitement et les concentrations plasmatiques de carboprost trométhamine ont été déterminées par dosage radio-immunologique. La concentration plasmatique la plus élevée de trométhamine de carboprost a été observée à 15 minutes chez deux patientes (3009 et 2916 picogrammes/mL); à 30 minutes chez deux patientes (3097 et 2792 picogrammes/mL); et à 60 minutes chez une patiente (2718 picogrammes/mL).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque flacon (1 ml) contient Trométhamine de carboprost : 332 mcg (équivalent à 250 mcg de carboprost); alcool benzylique 9,45 mg; chlorure de sodium 9 mg; trométhamine 83 mcg et eau pour injection. Au besoin, le pH peut être ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique.

Trométhamine de carboprost injectable USP (250 mcg/mL), est disponible dans un flacon en verre transparent de Type-1 USP, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris et un capuchon en aluminium à grain bleu.

Le flacon de 1mL est offert en boîtes de 10 flacons.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : trométhamine de carboprost , USP

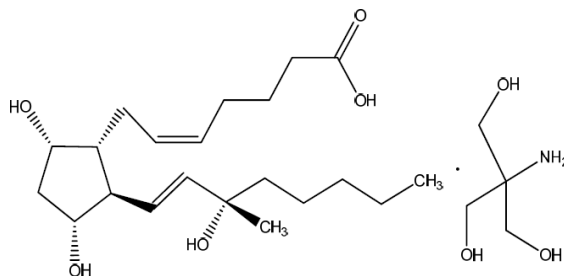
Dénomination chimique :

- a) Sel de trométhamine de la (15*S*)-15-méthylprostaglandine F_{2α}
- b) Composé de l'acide 7-[3α,5α-dihydroxy-2β-[(3*S*)-3-hydroxy-3-méthyl-*trans*-1-octén-1-yl]-[1α-cyclopentyl]-*cis*-hept-5-énoïque avec le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol
- c) Sel de trométhamine de l'acide (5*Z*,9α,11α,13*E*,15*S*)-9,11,15-trihydroxy-15- méthylprosta-5,13-diénoïque
- d) (15*S*)-15-méthyl PGF_{2α}-THAM

Formule moléculaire : C₂₁H₃₆O₅.C₄H₁₁.NO₃

Masse moléculaire : 489,65

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La trométhamine de carboprost est une poudre cristalline blanche ou légèrement blanchâtre. Son point de fusion est en général compris entre 95 et 105 °C, en fonction de la vitesse du réchauffement. Il se dissout facilement dans l'eau à la température ambiante, à des concentrations dépassant 75 mg/mL.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le carboprost est un composé synthétique dont la structure a été modifiée pour bloquer l'étape initiale de la dégradation métabolique, ce qui a modifié son activité biologique en conséquence. Ce composé a interrompu la grossesse chez la femelle du hamster et du singe, a accéléré le transport de l'ovule dans les trompes de Fallope de la lapine et a augmenté le tonus du muscle longitudinal de la trompe de Fallope de la femme *in vitro*. Le carboprost a exercé une action stimulante sur l'utérus 10 fois plus puissante que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ lorsqu'il était administré par voie intraveineuse ou intramusculaire et s'est également révélé actif en application vaginale. En général, la dose minimale efficace du carboprost était plus faible et d'une durée d'action plus longue que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$. *In vitro*, l'affinité de liaison du carboprost sur une préparation de myomètre humain ou sur une fraction de particules lutéales bovines était plus faible que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Chez le chien anesthésié, l'administration intramusculaire ou intraveineuse de carboprost a entraîné une hausse plus importante et plus prolongée de la pression artérielle pulmonaire que celle due à la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Par ailleurs, l'administration intramusculaire du carboprost a causé une augmentation plus prolongée de la résistance vasculaire pulmonaire et a provoqué une plus forte chute initiale de la pression artérielle systémique en oxygène et du débit cardiaque ainsi qu'une augmentation plus importante de la résistance vasculaire systémique. On a également montré que le carboprost a une action plus puissante que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ en ce qui concerne la modification de la tension artérielle relative chez le rat anesthésié, traité par le pentolinium.

Le carboprost, aux doses de 30 ou de 60 mcg, a diminué la température corporelle chez le singe rhésus de 0,5 ou de 1,5 °C, respectivement, pendant 4 ou 5 heures.

Le carboprost a stimulé l'agrégation plaquettaire *in vitro*, a inhibé les sécrétions gastriques chez le chien et n'a eu aucune action analgésique chez le rat (mesurée par la méthode de la plaque chauffante).

Comportement pharmacocinétique chez l'animal

Après l'administration unique par voie intraveineuse de 200 mcg de carboprost à 2 singes rhésus, la demi-vie initiale d'élimination plasmatique était d'environ 1 minute, contre 20 à 30 secondes pour la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Toutefois, après trois minutes, le taux d'élimination plasmatique a nettement ralenti, de sorte que des taux plasmatiques significatifs de 16 à 19 ng/mL étaient encore présents 30 minutes après l'administration. À l'opposé, les taux plasmatiques de prostaglandine $F_{2\alpha}$ sont revenus à leurs valeurs initiales 5 minutes après administration. La perfusion intraveineuse du carboprost à un débit de 1 mcg/minute pendant 30 minutes a entraîné une augmentation du taux plasmatique à 4,2 ng/mL. Des taux décelables (2 ng/mL) étaient encore présents 90 minutes après l'arrêt de la perfusion, alors que pour la prostaglandine $F_{2\alpha}$, les concentrations sont revenues à leurs valeurs initiales dans les 5 minutes suivant l'arrêt de la perfusion. Chez le singe rhésus, une injection intramusculaire unique de 20 à 130 mcg de carboprost a produit des pics plasmatiques de 0,4 à 5 ng/mL au bout de 30 à 60 minutes; les taux sont revenus à leurs valeurs initiales entre 6 et 8 heures après l'injection. Ces concentrations plasmatiques étaient comparables à celles obtenues par perfusion continue du carboprost pendant 30 minutes à un débit de 1 mcg/minute et indiquent qu'il existe une capture rapide au point d'injection, ainsi qu'une distribution rapide du médicament. Les guenons ont été injectées à la fois pendant la phase

folliculaire et la phase lutéale du cycle menstruel, mais aucune différence significative dans les taux plasmatiques du carboprost n'a été observée. L'injection concomitante d'épinéphrine n'a pas affecté la vitesse d'absorption à partir du point d'injection.

Chez la guenon rhésus, l'absorption du carboprost à partir du vagin était plus lente que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Le pic des concentrations sanguines n'était que de 0,016 % de la dose administrée, et seulement 12 % de cette dose étaient excrétés dans l'urine au bout de 22,5 heures.

L'excrétion urinaire représente la principale voie d'élimination du carboprost chez le singe. L'excrétion urinaire des métabolites est rapide et presque complète 24 heures après l'administration sous-cutanée ou intramusculaire chez le singe cynomolgus, la majeure partie de la dose étant excrétée dans les 5 à 10 premières heures.

Après l'administration intramusculaire de ^3H -carboprost chez le rat, 64 % de la dose étaient excrétés dans l'urine, la majeure partie l'étant dans les 24 heures suivant l'administration. On a retrouvé moins de 0,2 % de la dose au bout de 72 heures et on a observé le même modèle d'excrétion et de dose résiduelle après l'administration intraveineuse.

Comportement pharmacocinétique chez l'être humain

Des échantillons de sang prélevés dans les intervalles de 0 à 5 et de 5 à 15 minutes suivant l'administration intraveineuse du carboprost radiomarké à une femme de santé normale ont été analysés pour détecter le médicament intact. Sur la radioactivité totale extraite de l'échantillon précédent, 80 % étaient encore du carboprost. Dans l'échantillon de 5 à 15 minutes, 30% était encore du médicament intact et il était évident que le carboprost reste dans la circulation périphérique beaucoup plus longtemps que la prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Lorsque le carboprost a été administré à des femmes enceintes (au cours du deuxième trimestre) par perfusion continue de 6 heures à un débit de 2,5 mcg/minute, les taux plasmatiques du médicament intact sont passés de 1,1 à 1,3 ng/mL après 1 à 2 heures, puis sont demeurés constants pendant le reste de la perfusion. Lorsqu'on a augmenté le débit de la perfusion à 5 mcg, les taux plasmatiques se sont élevés de manière continue jusqu'à l'arrêt de la perfusion. Après la perfusion, les taux plasmatiques ont diminué et la demi-vie s'est chiffrée à environ 30 à 45 minutes.

On a obtenu des pics plasmatiques de 1 à 1,6 ng/mL de 20 à 30 minutes après une injection intramusculaire unique de 100 à 400 mcg de carboprost à des femmes enceintes. Les taux plasmatiques sont progressivement tombés à 0,2 à 0,4 ng/mL 3 heures après l'administration. Lorsque le carboprost (250 mcg) a été injecté par voie intramusculaire toutes les 2 heures à des femmes enceintes, les taux plasmatiques du carboprost avant l'injection se sont stabilisés après la quatrième injection à 1,2 ng/mL, c'est-à-dire une concentration semblable à celle qu'on observe après une perfusion intraveineuse de 2,5 mcg/minute (300 mcg toutes les 2 heures). Les données indiquent que l'administration par voie intramusculaire de doses totales comparables produit un taux plasmatique minimal, similaire à celui qu'on obtient par suite de la perfusion intraveineuse.

On dispose également de données limitées sur la distribution du carboprost après l'administration par d'autres voies. Le carboprost marqué au tritium (2,5 mg), administré par voie intra-amniotique chez des

femmes en train d'avorter au deuxième trimestre de la grossesse, a disparu du liquide amniotique avec une demi-vie de 27 à 31 heures, c'est-à-dire environ 2 fois plus élevée que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Le taux d'élimination de l'ensemble de la radioactivité du liquide amniotique était similaire pour le carboprost et la prostaglandine $F_{2\alpha}$, ce qui indique une biotransformation moins rapide de l'analogue synthétique. L'excrétion urinaire était de 6 à 30 % de la dose administrée.

Des quantités significatives de médicament libre et de quantités moindres de métabolites (total de 0,4 à 2,9 mcg/gm de tissu) ont été trouvées dans le poumon, le foie et le rein du fœtus.

L'excrétion urinaire constitue la principale voie d'élimination du carboprost chez l'être humain. L'excrétion urinaire des métabolites est rapide et a lieu pratiquement dans les 24 heures suivant l'administration intraveineuse ou sous-cutanée chez la femme. Une proportion d'environ 80 % de la dose est excrétée au cours des premières 5 à 10 heures et un surplus de 5 % de la dose est excrété dans les 20 heures qui suivent. Après l'administration sous-cutanée chez la femme, la quantité et le taux d'excrétion urinaire des métabolites du carboprost et de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ sont très semblables.

On a identifié trois métabolites du carboprost dans l'urine de l'être humain (et du singe). Ces molécules représentent environ 75 % des métabolites urinaires. Environ 1 % de la dose est excrétée sous forme de médicament intact. Parmi le reste des métabolites C non identifiés, qui sont nombreux et présents en très faibles quantités, on trouve certains composés plus polaires que la molécule mère et d'autres, moins polaires. Le principal métabolite retrouvé dans le plasma ou dans le liquide amniotique est le composé dinor.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀
Souris	i.v.	131,6 mg/kg
Rat	i.v.	25,1 mg/kg

Dans les études ci-dessus, la dépression, la défécation, l'émaciation et la déshydratation profonde constituaient des signes de toxicité. À titre de référence, il faut savoir que la dose recommandée de 250 mcg (dose maximale de 2 mg) représente une marge d'innocuité d'un facteur d'au moins 1000.

Dans une autre étude, le carboprost n'a pas été bien toléré par des rats recevant une dose unique supérieure à 3,2 mg/kg. Les signes d'intolérance sont une perte de poids rapide, la diarrhée et la dépression.

Étude sur l'irritation du myomètre - Singe

À l'examen effectué au 3^e et au 7^e jour après l'injection intramyométrique de 0,125 mg ou de 1,25 mg de carboprost, l'utérus de guenons rhésus présentait une coagulopathie nécrotique focale et une endométrite séro-hémorragique. Chez 2 des 4 guenons ayant reçu la dose de 1,25 mg et chez 1 des 4 autres ayant reçu la dose de 0,125 mg, la nécrose s'étendait à une grande partie de la paroi du myomètre. On n'a pas noté de contractions utérines.

Étude sur l'irritation du myomètre - Singe

On a injecté une solution saline hypertonique (20 %) et 5 mg de $\text{PGF}_{2\alpha}$ par voie intramyométrique dans différents points de l'utérus de guenons gravides. La solution saline a entraîné une nécrose, une hémorragie et des thromboses. Aucune modification histologique n'a été provoquée par le $\text{PG F}_{2\alpha}$, bien que des contractions utérines aient été obtenues. Selon les auteurs, il était peu probable que l'injection intramyométrique de $\text{PGF}_{2\alpha}$ entraîne une nécrose du myomètre.

Étude sur l'irritation - Lapin

Chez des lapines ayant reçu 0,014 mg/kg de carboprost par voie intramusculaire, on n'a pas mis en évidence d'irritation tissulaire locale quatre, sept et 14 jours après l'administration du produit.

Étude de 3 jours - Singe

Dans une étude portant sur la tolérance aiguë, d'une durée de 3 jours, un singe mâle a reçu des doses de 0,5, 1,6 et 3,2 mg/kg de carboprost par voie intramusculaire 3 jours de suite, et 1 guenon a reçu des doses de 0,32, 1 et 10 mg/kg, 3 jours de suite également. Le mâle, traité selon le premier schéma posologique, a présenté des vomissements, de la diarrhée et une perte de poids, et la guenon a souffert de diarrhée, de vomissements, de crampes abdominales et de dépression après l'administration de la dose quotidienne de 1 mg/kg. La guenon a également présenté une perte de poids en fin de traitement.

Toxicité à long terme

Étude de 8 jours - Singe

On n'a pas observé de réaction toxique chez des guenons ayant reçu des injections intravaginales de carboprost à la dose de 0,08 mg/kg/jour pendant 8 jours.

Étude de 1 mois - Singe

Quatre groupes de singes, comprenant chacun 2 mâles et 2 femelles, ont reçu des injections intramusculaires quotidiennes de 0, 0,008, 0,025 et 0,08 mg/kg/jour de carboprost respectivement pendant 1 mois. Aucune toxicité liée au médicament n'a été observée.

Étude de 1 mois - Rat

Quatre groupes de rats, comprenant chacun 5 mâles et 5 femelles, ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes à raison de 0, 0,5, 1 et 2 mg/kg/jour de carboprost respectivement pendant 1 mois. Les signes de réactions indésirables à l'administration du médicament étaient minimales. La dépression était la réaction clinique observée le plus régulièrement.

Reproduction et tératologie

Étude du segment I - Rat

Dans une étude, des rats mâles ont reçu des injections sous-cutanées de 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg pendant 3 ou 6 jours avant l'accouplement et, dans une seconde étude, des rats femelles ont été traitées selon le même schéma posologique du carboprost. Dans les 2 études, on a observé des cas de diarrhée et de perte de poids, mais le médicament n'a pas eu d'incidence sur l'accouplement ni sur la conception. Les mères ayant reçu la dose de 1 mg/kg ont mis bas moins de ratons par portée, mais le poids moyen à la naissance de ces ratons était comparable à celui des témoins.

Étude du segment II - Lapin

Le carboprost a été administré par injections sous-cutanées à des lapines gravides à des doses situées entre 0,0025 et 0,5 mg/kg pendant 3 jours consécutifs au cours de la période d'organogenèse active.. À des doses supérieures à 0,025 mg/kg, le carboprost interfère avec l'implantation, est embryolétal ou provoque un avortement, selon le moment où il est administré. Les mères n'ont pu mener la gestation à terme qu'aux doses faibles de 0,0025 ou de 0,005 mg/kg. Ces faibles doses ne se sont pas révélées tératogènes et n'ont pas entravé la reproduction.

Étude du segment III - Rat

Le carboprost a été administré quotidiennement par voie sous-cutanée à des rates gravides à des doses situées entre 0,001 et 1 mg/kg, à partir du 15^e jour de gestation. Les mères ayant reçu des doses supérieures à 0,025 mg/kg ont avorté entre le 15^e et le 20^e jour de gestation. Les autres mères, qui ont reçu des doses d'à peine 0,003 mg/kg, ont avorté ou ont mis bas 1 ou 2 jours avant terme. La plupart des ratons de ces mères sont morts peu de temps après la naissance, et ceux qui ont survécu plusieurs heures sont morts avant le sevrage ou pesaient moins que les petits du groupe témoin parce que leur allaitement était entravé

Seule la dose de 0,001 mg/kg de carboprost n'a pas provoqué de travail prématuré. Les mères ayant reçu cette dose ont porté des portées normales jusqu'à terme, ont eu des accouchements normaux et ont élevé leur progéniture jusqu'au sevrage à 21 jours après la mise-bas.

RÉFÉRENCES

1. Ananthasubramaniam L, Kantal R, Sivaraman R, Raghavan KS. Management of intractable postpartum hemorrhage secondary to uterine atony with intramuscular 15(S)15-methyl PGF_{2α}. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1988;145:17-19.
2. Baskett TF. Management of atonic postpartum haemorrhage with 15-methyl prostaglandin F_{2α}. *J SOGC* 1992;May:135-6.
3. Buttino L, Garite TJ. The use of 15-methyl F_{2α} prostaglandin (Prostin 15M) for the control of postpartum hemorrhage. *Am J Perinatol* 1986 Jul; 3(3):241-3.
4. Cooley DM, Glosten B, Romaine Roberts J, Eppes PD, Barnes RB. Bronchospasm after intramuscular 15-methyl prostaglandin F_{2α} and endotracheal intubation in a nonasthmatic patient. *Anesth Analg* 1991;73:87-9.
5. Gratton RJ, Natale R, Milne JK. Obstetrical emergencies. *J SOGC* 1993;Jan: 33-8.
6. Hayashi RH, Castillo MS, Noah ML. Management of severe postpartum hemorrhage with a prostaglandin F_{2α} analogue. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):806-8.
7. Oleen MA, Mariano JP. Controlling refractory atonic postpartum hemorrhage with Hemabate sterile solution. *Am J Obstet Gynecol* 1990 January; 162(1):205-8.
8. Toppozada M, El-Bossaty M, El-Rahman HA, Shamas El-Din AH. Control of intractable atonic postpartum hemorrhage by 15-methyl prostaglandin F_{2α}. *Obstet Gynecol* 1981;58(3):327-30.
9. PrHEMABATE® (Trométhamine de carboprost injectable, USP, 250µg/mL), Numéro de contrôle : 170114, Pfizer Canada Inc., Date de révision : le 21 février 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Trométhamine de carboprost injectable USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Trométhamine de carboprost injectable USP pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Trométhamine de carboprost injectable USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

On utilise Trométhamine de carboprost injectable USP pour arrêter les saignements excessifs chez les femmes qui viennent d'accoucher, lorsque ces saignements sont dus au fait que l'utérus ne retrouve pas sa taille normale, et qui n'ont pas répondu aux traitements conventionnels.

Les effets de ce médicament :

Trométhamine de carboprost injectable USP fait partie d'un groupe de médicaments appelés « prostaglandines » qui agissent en augmentant les contractions de l'utérus, ce qui aide à contrôler les saignements après l'accouchement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas recevoir Trométhamine de carboprost injectable USP dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la trométhamine de carboprost ou à l'un des ingrédients de Trométhamine de carboprost injectable USP, en particulier l'alcool benzylique;
- vous avez une maladie du cœur, des poumons, des reins ou du foie;
- vous avez une infection de l'utérus, des ovaires ou des trompes de Fallope.

Ingrédient médicinal :

Le carboprost

Ingrédients non médicinaux :

Alcool benzylique, chlorure de sodium, trométhamine et eau pour injection. De petites quantités d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium (pour ajuster l'acidité ou l'alcalinité de la solution) peuvent aussi être présentes.

Présentation :

Trométhamine de carboprost injectable USP est présentée sous forme de solution stérile, en flacons. Un mL renferme 250 microgrammes de carboprost.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être

administrée uniquement par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation du médicament, dans des hôpitaux ou des cliniques, dotés d'unités spécialisées dans les grossesses et les accouchements.

Trométhamine de carboprost injectable USP peut causer une forte fièvre passagère et, rarement, des troubles du cœur et de la circulation sanguine ou une constriction (rétrécissement) des voies respiratoires.

AVANT qu'on vous administre Trométhamine de carboprost injectable USP, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien si l'un des cas suivants s'applique ou s'est déjà appliqué à vous :

- maladie des poumons, y compris l'asthme;
- tension artérielle élevée ou faible (y compris hausse de tension artérielle liée à la grossesse);
- maladie du cœur ou anémie (faible nombre de globules rouges);
- maladie des reins ou du foie (y compris la jaunisse);
- glaucome (pression élevée dans les yeux);
- diabète ou épilepsie;
- césarienne ou autre opération à l'utérus.

L'emploi de Trométhamine de carboprost injectable USP chez les enfants n'est pas indiqué. Trométhamine de carboprost injectable USP contient de l'alcool benzylique, une substance dont l'administration a été associée au « syndrome de halètement » mortel chez des prématurés.

Grossesse

Trométhamine de carboprost injectable USP ne sera administré que peu de temps après l'accouchement et non pendant la grossesse, car cela pourrait mettre en danger l'embryon ou le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Trométhamine de carboprost injectable USP est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, il est recommandé d'attendre au moins six heures après la dernière dose de Trométhamine de carboprost injectable USP avant d'allaiter.

Conduite automobile et manipulation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines peu après avoir reçu Trométhamine de carboprost injectable USP, car cela pourrait diminuer votre capacité à le faire en toute sécurité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux que vous avez achetés, sans ordonnance.

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris de l'ocytocine ou de l'ergométrine (ergonovine).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Trométhamine de carboprost injectable USP doit être administrée sous forme d'injection profonde dans un muscle (intramusculaire); il ne faut jamais l'administrer par injection dans une veine.

La première dose est habituellement de 1 mL de solution (250 microgrammes de carboprost). Au besoin, cette dose peut être répétée entre 15 et 90 minutes.

Au total, on ne devrait pas administrer plus de 8 doses (8 x 250 microgrammes de carboprost).

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une dose excessive de Trométhamine de carboprost injectable USP, veuillez communiquer sans tarder avec votre médecin ou votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Trométhamine de carboprost injectable USP peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires qui suivent sont énumérés selon leur fréquence.

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10) : diarrhée, augmentation de la température du corps, douleur derrière le sternum habituellement ressentie lorsqu'on avale, nausées et vomissements.

Fréquents (jusqu'à 1 personne sur 10) : toux, frissons, tremblements, inflammation de l'utérus, rougeur, bouffées de chaleur, mal de tête, saignement utérin, rétention de fragments de placenta ou d'autres tissus liant la mère au fœtus.

Peu fréquents (jusqu'à 1 personne sur 100) : douleur abdominale, douleur pelvienne, douleur au dos, vision floue, altération du goût, étourdissement, sécheresse de la bouche, douleur aux yeux, évanouissement, hoquet, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), augmentation de la pression sanguine (hypertension), douleur au point d'injection, contractions involontaires des muscles, douleur musculaire, tintement d'oreilles, essoufflement, éruption cutanée au point d'injection, trouble du sommeil, somnolence, douleur au ventre, transpiration, douleur ou serrement dans la poitrine, torticolis, infection des voies urinaires et vertige.

Fréquence inconnue : réaction allergique telle que rougeur, démangeaison ou enflure de la peau, urticaire et sensation de brûlure ou de picotement.

Parmi les autres effets secondaires, on retrouve également :

- Anxiété et nervosité
- Sensibilité des seins
- Sécheresse de la gorge
- Soif excessive
- Crampes aux jambes
- Faiblesse et manque d'énergie
- Saignement de nez
- Palpitations
- Éruption cutanée
- Haut-le-cœur
- Évanouissement de courte durée en raison d'une chute de la tension artérielle
- Spasmes des paupières
- Infection des voies respiratoires supérieures

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Difficulté à respirer, asthme, respiration sifflante, hyperventilation		√	
	Choc septique		√	
	Rupture ou perforation de l'utérus		√	
	Vomissement de sang		√	
Fréquence inconnue	Réaction ou choc anaphylactique : enflure dans la région du cou, serrement de la gorge, sensation de suffocation ou difficulté à respirer qui était absente avant l'administration du médicament		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Trométhamine de carboprost injectable USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Le pharmacien les examinera pour vérifier que la solution est claire et incolore.

Garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets indésirables

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 la marche à suivre pour faire une déclaration en ligne, par la poste, ou par télécopieur; ou
- En 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage à propos de Trométhamine de carboprost injectable USP :

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 dans le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en communiquant avec le promoteur, Juno Pharma Canada Inc. au 1-800-363-0584.

Ce dépliant a été préparé par:

Juno Pharma Canada Inc.
11177 Rue Hamon
Montreal, Quebec H3M 3E4

Dernière révision : 30 juin 2026