

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DURATOCIN**<sup>®</sup>

(carbétocine injectable)

Ampoule de 1 mL – Injection de 100 µg/mL

Pour usage intraveineux seulement

Agent utérotonique

Ferring Inc.  
200 Yorkland Boulevard  
Suite 500  
North York, Ontario  
M2J 5C1

Date de révision :  
30 novembre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 190823

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
TOXICOLOGIE .....	25
RÉFÉRENCES .....	26
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>31</b>

**DURATOCIN**  
(Carbétocine injectable)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Intraveineuse	100 µg/mL	Acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour injection.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** <sup>5,6,10,11,22,25</sup>

DURATOCIN (carbétocine injectable) est indiqué pour la prévention de l'atonie utérine et de l'hémorragie post-partum après une césarienne pratiquée sous anesthésie épidurale ou rachidienne.

DURATOCIN n'a pas été utilisé chez des patientes présentant de l'hypertension, une coagulopathie ou des signes de maladie hépatique, rénale ou endocrinienne. On n'a pas mené d'études appropriées et les doses n'ont pas été établies chez les femmes après le travail ou un accouchement vaginal.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Utilisation non recommandée pour ce groupe d'âge.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Utilisation non recommandée pour ce groupe d'âge.

**CONTRE-INDICATIONS**

En raison de la longue durée d'action de la carbétocine par rapport à l'ocytocine, les contractions utérines produites par la carbétocine ne peuvent pas être interrompues en arrêtant simplement le traitement. C'est pourquoi la carbétocine **ne doit pas** être administrée :

- Avant la naissance du bébé pour quelque raison que ce soit, y compris le déclenchement volontaire ou médical du travail. L'utilisation inappropriée de la carbétocine au cours de la grossesse peut en théorie imiter les symptômes de surdosage d'ocytocine, comprenant

une hyperstimulation de l'utérus accompagnée de contractions fortes (hypertoniques) ou prolongées (tétaniques), un travail difficile, une rupture utérine, des lacérations cervicales ou vaginales, une hémorragie post-partum, une hypoperfusion utéro-placentaire et un ralentissement variable de la fréquence cardiaque fœtale, une hypoxie fœtale, une hypercapnie ou la mort.

- La carbétocine ne doit pas être utilisée chez les patientes ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'ocytocine ou à la carbétocine.
- Chez les patientes qui présentent d'importants désordres cardiovasculaires.
- L'utilisation de la carbétocine n'est pas recommandée chez l'enfant.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

DURATOCIN ne doit être utilisé que dans les unités de spécialité obstétricale bien équipées.

Certaines patientes peuvent ne pas obtenir de contractions utérines adéquates après une seule injection de DURATOCIN (carbétocine injectable). 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 comme l'ocytocine ou l'ergométrine.

Dans les cas d'hémorragie persistante, la présence de fragments placentaires retenus, la coagulopathie ou un traumatisme des voies génitales doivent être exclus.

La carbétocine possède des effets antidiurétiques. On ne peut exclure le risque d'intoxication hydrique.

On doit suivre les changements de pression artérielle des patientes qui présentent une éclampsie ou une pré-éclampsie. L'innocuité de l'utilisation de la carbétocine chez ces patientes n'a pas été évaluée par des études cliniques formelles

## **Cardiovasculaire**

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

## **Endocrinien/métabolisme**

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

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** L'utilisation de DURATOCIN (carbétocine injectable) au cours de la grossesse, avant la naissance de l'enfant, est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Femmes qui allaitent :** 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 µg par voie intramusculaire, entre la septième et la quatorzième semaine après l'accouchement. La concentration maximale moyenne dans le lait maternel est 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, ( $L/P_{AUC}$ ), entre le lait et le plasma n'est 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 est 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 preuves pour déterminer si la carbétocine 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 µg de carbétocine par voie intramusculaire.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Utilisation non recommandée pour ce groupe d'âge.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Utilisation non recommandée pour ce groupe d'âge.

## **EFFETS INDÉSIRABLES** <sup>5,6,10,11,22,25</sup>

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les effets indésirables observés le plus fréquemment au cours d'essais cliniques menés auprès de patientes subissant une césarienne non urgente sont résumés dans le tableau 1 selon leur fréquence (Boucher, M. 1998<sup>11</sup>, Dansereau, J. 1999<sup>22</sup>, Barton, Scott R. et al, 1993<sup>6</sup>)

**Tableau 1: Effets indésirables au médicament rapportés très fréquemment ( $\geq 10\%$ ) et fréquemment ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) lors d'essais cliniques utilisant la carbétocine pour une césarienne non urgente**

Classe d'organe ou de système	Très fréquents $\geq 1/10$	Fréquents $\geq 1/100$ et $< 1/10$
Désordres du sang et du système lymphatique		Anémie
Désordres du système nerveux	Céphalée, tremblements	Étourdissements, anxiété
Désordres vasculaires	Hypotension, bouffées vasomotrices	Tachycardie
Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Douleur thoracique, dyspnée
Désordres gastrointestinaux	Nausée, douleur abdominale, vomissements	Goût métallique
Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit	
Désordres musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		Dorsalgie
Désordres d'ordre général et réactions 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 effets indésirables observés le plus fréquemment au cours d'essais cliniques menés sur des patientes subissant une césarienne sont résumés au tableau 2 selon leur fréquence (ref. Attilakos et al. 2010<sup>5</sup>, Borruto et al. 2009<sup>10</sup> and El Behery et al. 2015<sup>25</sup>)

**Tableau 2: Effets indésirables au médicament pour la carbétocine ( $\geq 1\%$ ) au cours des essais cliniques menés sur des patientes subissant une césarienne**

Classe d'organe ou de système (MedDRA)	Attilakos et al, 2010*		Borruto et al, 2009**		El Behery et al, 2015***	
	Carbétocine N=188 (%)	Ocytocine N=189 (%)	Carbétocine N=52 (%)	Ocytocine N=52 (%)	Carbétocine N=90 (%)	Ocytocine N=90 (%)
Désordres du sang et du système lymphatique						
Anémie			23	-		
Désordres cardiaques						
Tachycardie	1,1	-				
Arythmie			-	28,8		
Désordres 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	-		
Désordres vasculaires						
Hypotension	2,1	1,1	21,1			
Chute de pression artérielle (provoquant des étourdissements, de la faiblesse)				23		
Bouffées vasomotrices	2,2	1,6	25	-		
Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Douleur thoracique			3,8	-		
Dyspnée, Essoufflement	1,1		9,6			
Difficultés respiratoires		1,6		7,6		
Désordres gastrointestinaux						
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	-		
Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés						
Prurit			9,6			
Éruptions cutanées				19,2		



Désordres musculosquelettiques et des tissus conjonctifs						
Dorsalgie			3,8	-		
Désordres d'ordre général et réactions au site d'injection						
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 d'urgence

\*\* Population de patientes mixte: césariennes planifiées et urgentes

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

La nature et la fréquence des effets 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, de la nausée, des douleurs abdominales, du prurit, des bouffées vasomotrices, des vomissements, une sensation de chaleur, de l'hypotension, des céphalées et à des tremblements. Parmi les effets indésirables fréquemment associés à ce médicament, on a signalé de la dorsalgie, des étourdissements, la présence d'un goût métallique dans la bouche, de la sudation excessive, de la douleur thoracique, de la dyspnée, des frissons, de la tachycardie et de l'anxiété.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Pendant les essais cliniques, la carbétocine a été administrée en association avec plusieurs analgésiques, spasmolytiques et agents servant à l'anesthésie épidurale ou rachidienne et aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée. Aucune étude visant spécifiquement à détecter des interactions médicamenteuses n'a toutefois été menée.

Aucune interaction médicamenteuse précise n'a été rapportée pour la carbétocine, toutefois, comme la structure de ce médicament est très semblable à celle de l'ocytocine, on ne peut exclure la possibilité de l'existence de certaines des interactions médicamenteuses associées à ce dernier médicament:

On a rapporté des cas d'hypertension importante se produisant lorsque l'ocytocine a été injectée 3 à 4 heures après l'administration prophylactique d'un vasoconstricteur en conjonction avec une anesthésie par bloc caudal.

Certains anesthésiques administrés par inhalation, comme le cyclopropane peuvent modifier les effets cardiovasculaires de l'ocytocine et ainsi produire des résultats inattendus comme de l'hypotension. On a également noté des cas de bradycardie sinusale chez la mère accompagnée d'anomalies du rythme atrioventriculaire lorsque l'ocytocine a été utilisée de façon concomitante avec une anesthésie avec du cyclopropane.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Une dose intraveineuse unique de 100 µg (1 mL) de DURATOCIN (carbétocine injectable) est administrée par injection bolus, lentement pendant une minute, seulement après que l'accouchement ait été effectué par césarienne sous anesthésie épidurale ou rachidienne.

DURATOCIN peut être administré avant ou après la délivrance du placenta.

## **SURDOSAGE**

On peut s'attendre à ce qu'un surdosage de carbétocine entraîne des effets pharmacologiques prononcés. Par conséquent, lorsqu'on administre de la carbétocine après l'accouchement, le surdosage peut être associé à une hyperactivité et à une douleur utérines. Parmi les symptômes de l'hyperactivité utérine, on retrouve : hypertonie utérine, douleur abdominale, inconfort associé à des contractions utérines trop fréquentes ou trop intenses.

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.
---

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

DURATOCIN (carbétocine injectable) 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. On a trouvé que la carbétocine, lorsqu'elle est injectée en période post-partum immédiate sous forme d'un bolus intraveineux unique de 100 µg à des femmes qui ont accouché par césarienne sous anesthésie épidurale ou rachidienne, était significativement plus efficace que le placebo pour la prévention de l'atonie utérine et la réduction des saignements utérins.

L'administration de carbétocine semble également améliorer l'involution utérine au début de la période post-partum.

## **Pharmacodynamique**

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 (CLN 6.3.5). 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 simple de 100 µg a permis de maintenir la contraction après les césariennes.<sup>12</sup>

Une étude préliminaire 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 femmes (17) ont reçu une dose intraveineuse unique de 8 à 100 µg 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 µg de carbétocine, respectivement. Des doses de 50 µg et de 100 µg de carbétocine ont provoqué des contractions utérines tétaniques. Les résultats de l'essai en question se trouvent dans le tableau suivant.

**Tableau 3 : Répartition des patientes selon le nombre de doses nécessaires pour produire la tétanie**

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

- 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  $1,2 \pm 0,5$  minute. La durée totale d'une injection intraveineuse unique de carbétocine sur l'activité utérine est d'environ une heure.

## **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<sub>max</sub> et l'ASC changent proportionnellement avec l'augmentation de la dose.

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 microgrammes. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 40 minutes. 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 suivant.

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques**

		<b>Injections intraveineuses</b>	
<b>Paramètres</b>		<b>400 µg i.v.</b>	<b>800 µg i.v.</b>
ASC (0 à ∞) (µg/min./L)	Moyenne	749,2± 131	1370,4± 214,9
	Étendue	539,5-916,9	1,148-1,733
Cl <sub>t</sub> (L/min.)	Moyenne	0,549±0,105	0,595±0,089
	Étendue	0,436-0,741	0,462-0,696
Cl <sub>r</sub> (L/min.)	Moyenne	0,004±0,002	0,004±0,002
	Étendue	0,002-0,007	0,002-0,007

		<b>Injections intraveineuses</b>	
<b>Paramètres</b>		<b>400 µg i.v.</b>	<b>800 µg i.v.</b>
Cl <sub>nr</sub> (L/min.)	Moyenne	0,545±0,103	0,591±0,089
	Étendue	0,433-0,735	0,458-0,692
V <sub>c</sub> (L)	Moyenne	9,27±2,98	8,38±1,78
	Étendue	5,2-13,6	6,4-11,3
Alpha HL (min.)	Moyenne	5,54±1,6	6,05±1,15
	Étendue	3,3-7,8	5,1-8,2
Bêta HL (min.)	Moyenne	41±11,9	42,7±10,6
	Étendue	28,7-59,2	39,3-49,4
C <sub>max</sub> (µg/L)	Moyenne	-	-
	Étendue		
T <sub>max</sub> (min.)	Moyenne	-	-
	Étendue		
F (%)	Moyenne	-	-
	Étendue		
Ae (%)	Moyenne	0,70±0,30	0,68±0,30
	Étendue	0,36-1,13	0,42-1,20

ASC = aire sous la courbe; Cl<sub>t</sub> = clairance corporelle totale; Cl<sub>r</sub> = clairance rénale; Cl<sub>nr</sub> = clairance non rénale; V<sub>c</sub> = volume du compartiment central; alpha-HL = demi-vie de distribution; bêta-HL = demi-vie d'élimination; C<sub>max</sub> = concentration maximale; T<sub>max</sub> = temps du pic de concentration; F= biodisponibilité de la carbétocine intramusculaire en pourcentage; Ae =pourcentage de carbétocine.

Une très 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 1035 ± 218 pg/mL. Les



concentrations maximales dans le lait ont été environ 56 fois plus faibles que dans le plasma à 120 minutes.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

DURATOCIN (carbétocine injectable) doit être conservé à une température de réfrigération (entre 2 et 8 °C). DURATOCIN ne doit pas être congelé. Une fois que l'ampoule a été ouverte, le produit doit être utilisé immédiatement.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Directives pour ouvrir les ampoules**

1. Tenez l'ampoule pour que le point bleu pointe vers le haut. Secouez ou tapotez l'ampoule pour que l'extrémité supérieure de l'ampoule se vide.
2. Avec le point bleu pointant vers le haut, cassez l'extrémité de l'ampoule en poussant vers le bas.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DURATOCIN (carbétocine injectable) est disponible en ampoules de 1 mL. Chaque ampoule contient 100 µg de carbétocine. Chaque boîte contient 5 ampoules.

Chaque ampoule contient 100 µg (0,1 mg) de carbétocine, 9 mg de chlorure de sodium, de l'acide acétique glacial (6 à 14 µg) et de l'eau pour préparation injectable, autant qu'il est nécessaire jusqu'à 1 mL. Les ampoules sont en verre transparent et munies d'un anneau d'identification blanc et d'un point bleu pour indiquer l'endroit où il faut casser l'ampoule.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

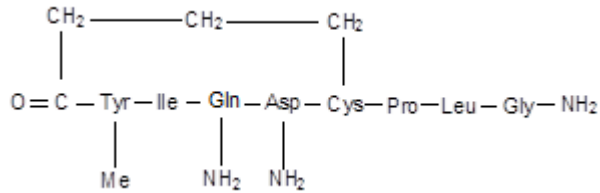
#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** Carbétocine (DCI)

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

**Formule moléculaire et masse moléculaire :** C<sub>45</sub>H<sub>69</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>S  
988,1

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** La carbétocine est une poudre lyophilisée blanche qui est soluble dans l'eau, dans l'éthanol, le méthanol et l'acide acétique. La carbétocine est insoluble dans l'éther et dans 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)<sup>2</sup>]-déamino-1-carba-ocytocine

## ESSAIS CLINIQUES <sup>5,6,10,11,22,25</sup>

Trois études cliniques centrales (randomisées et contrôlées) ont été menées. Elles ont confirmé l'utilité de l'utilisation de la carbétocine chez les femmes enceintes en bonne santé qui subissent une césarienne non urgente.

### Césarienne non urgente:

**Tableau 5 – Résumé des essais cliniques menés auprès de patientes subissant une césarienne non urgente**

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude = n	Population	Résultat principal
Boucher et al, (1998) CLN 6.3.6  Efficacité Innocuité <sup>11</sup>	Étude randomisée, contrôle actif, double insu, double placebo, groupes parallèles	Carbétocine: bolus de 100 µg 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
Dansereau et al, (1999) CLN 6.3.9  Efficacité Innocuité <sup>22</sup>	Étude randomisée, contrôle actif, double insu, double placebo, groupes parallèles	Carbétocine: bolus de 100 µg IV  Ocytocine: 25 UI, perfusion IV sur 8 h	Carbétocine: n = 329 Ocytocine: n = 330	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
Barton et al (1993) CLN 6.3.10  Efficacité Innocuité <sup>6</sup>	Étude randomisée, contrôlée par placebo, double insu et groupes parallèles	Carbétocine: bolus de 100 µg IV  Placebo: 0,9 % chlorure de sodium 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

### Résultats des études:

CLN 6.3.6 n'a démontré aucune différence significative sur la prévention des pertes sanguines excessives pendant l'opération entre l'administration de 100 µg de carbétocine par voie

intraveineuse et la perfusion de 32,5 UI 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 ocytocine ( $p = 0,30$ ). 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 ocytocine (79 % vs 53 %;  $p < 0,05$ ). Aucun sujet appartenant au groupe carbétocine n'a eu besoin d'un traitement ocytocique supplémentaire pour pallier à une atonie utérine ou à des saignements excessifs tandis qu'une intervention ocytocique supplémentaire a été nécessaire chez 3 sujets du groupe traité avec de 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'opération après l'accouchement par césarienne. Cette étude a confirmé la capacité d'une dose intraveineuse de 100 µg 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.<sup>11</sup>

Une deuxième étude à double insu, CLN 6.3.9, a comparé les effets de l'injection d'une seule dose intraveineuse de 100 µg de carbétocine à ceux d'une perfusion d'ocytocine pendant 8 heures 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 après la césarienne pendant les 48 heures qui ont suivi l'intervention chirurgicale. 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 5 % des patientes qui ont reçu de la carbétocine comparativement à 10 % des patientes qui ont reçu de l'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 heures, respectivement (médianes).<sup>22</sup>

L'étude CLN 6.3.10 a évalué l'innocuité et l'efficacité de la carbétocine comparativement au placebo pour le contrôle des saignements 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 µg 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 ( $p = 0,001$ ).<sup>6</sup>

#### **Césariennes urgentes et non urgentes:**

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

**Tableau 6a – Résumé des études cliniques menées auprès de patientes qui ont subi une césarienne urgente ou non urgente**

Étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée de l'étude	Nombre de sujets dans l'étude = n	Population	Résultat principal
Attilakos et al. (2010)* Efficacité Innocuité <sup>5</sup>	Étude randomisée, avec contrôle actif, à double insu et groupes parallèles	Carbétocine: 100 µg IV  Ocytocine: 5 UI 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
Borruto et al. (2009)** Efficacité Innocuité <sup>10</sup>	Étude randomisée, avec contrôle actif, à simple insu et groupes parallèles	Carbétocine: 100 µg 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 et al. (2015)*** Efficacité Innocuité <sup>26</sup>	Étude randomisée, avec contrôle actif, à double insu, double placebo et groupes parallèles	Carbétocine: 100 µg IV  Ocytocine: 20 UI, perfusion IV pendant 8 h	Carbétocine: n = 90  Ocytocine: n = 90	Femmes obèses (IMC > 30), nullipares subissant une césarienne urgente	Hémorragie importante du postpartum définie comme des pertes sanguines ≥ 1000 mL au cours des premières 24 h après l'accouchement

\* Population de patientes : 60 % ayant subi une césarienne non urgente et 40 % une césarienne d'urgence

\*\* Population de patientes mixte: césariennes planifiées et urgentes

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

#### Résultats des études:

Attilakos et al, ont démontré que l'administration de 100 µg de carbétocine par voie intraveineuse était significativement supérieure à celle de 5 UI d'ocytocine IV pour la réduction de la nécessité d'une intervention ocytocique supplémentaire. Une telle administration 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 0,74, IC 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 1000 mL, aux pertes sanguines peropératoires estimées, au tonus utérin, à l'incidence de transfusions sanguines ou aux différences dans les concentrations d'hémoglobine.<sup>5</sup>

L'étude publiée par Borruto et al. a démontré que des interventions ocytociques supplémentaires ont été nécessaires chez un nombre significativement inférieur de sujets du groupe carbétocine comparativement au 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 au groupe ocytocine (38,4 % vs 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  $\leq 500$  mL a été plus élevé dans le groupe recevant 100  $\mu$ g de carbétocine IV 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 ( $p = 0,5$ ).<sup>10</sup>

Les résultats de l'étude d'El Behery menée auprès de femmes possédant un risque accru d'hémorragie postpartum sont résumés au tableau 6b. Des incidences inférieures ont été démontrées statistiquement chez le groupe carbétocine pour les hémorragies postpartum ( $p = 0,03$ ), pour les pertes sanguines estimées ( $p = 0,002$ ) et la nécessité d'une transfusion ( $p = 0,04$ ) lorsqu'on l'a comparé au groupe ocytocine. Les concentrations d'hémoglobine avant et 24-h postpartum ont été semblables. 2,22 % des patientes du groupe carbétocine comparativement à 71,11 % du groupe ocytocine ont eu besoin d'urétoniques supplémentaires

(p = 0,002). La contractilité utérine a été meilleure dans le groupe carbétocine à 2-h et 12-h postpartum (p < 0,05).<sup>25</sup>

**Tableau 6b – Résumé des résultats des études cliniques sur les césariennes urgentes et non urgentes**

Étude	Carbétocine 100 µg IV	Ocytocine****	Valeur p
<b>Nécessité d'un ocytocique supplémentaire n/N (%)</b>			
Attilakos et al. <sup>*1</sup>	63/188 (33,5)	86/189 (45,5)	RR 0,74 (IC 95 % : 0,57-0,95) 0,023
Borruto et al. <sup>2</sup>	2/52 (3,8)	5/52 (9,6)	RR 1,83 (IC 95 % : 0,9-2,6) <0,01
El Behery et al. <sup>3</sup>	2/90 (2,2)	64/90 (71,1)	0,0002
<b>Incidence d'HPP n/N (%)</b>			
Attilakos et al. <sup>1</sup>	9/186 (4,8)	9/189 (4,8)	ns
Borruto et al. <sup>2</sup>	-	-	-
El Behery et al. <sup>*3</sup>	2/90 (2,2)	12/90 (13,33)	0,03
<b>Pertes sanguines (mL)</b>			
Attilakos et al. <sup>***1</sup>	500 (400-700)	500 (400-600)	
Borruto et al. (POP) <sup>**2</sup>	370,1	400,5	0,5
El Behery et al. <sup>**3</sup>	689 ± 580	1027 ± 659	0,002
<b>Réduction moyenne de l'hémoglobine dL</b>			
Attilakos et al. <sup>**1</sup>	1,6 (IC 95 % 1,5-1,8)	1,6 (IC 95 % 1,5-1,8)	
Borruto et al. <sup>2</sup>	-	-	-
El Behery et al. <sup>**3</sup>	1,74 (0,87)	0,94 (0,64)	0,03
<b>Besoin de transfusion</b>			
Attilakos et al. <sup>1</sup>	4/188 (2,1)	5/189 (2,6)	<0,99
Borruto et al. <sup>2</sup>	-	-	-
El Behery et al. <sup>3</sup>	0/90 (0)	14/90 (15,6)	0,04
El Behery et al. <sup>3</sup>	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

<sup>1</sup> Population de patientes : 60 % ayant subi une césarienne non urgente et 40 % une césarienne d'urgence

<sup>2</sup> Population de patientes mixte: césariennes planifiées et urgentes

<sup>3</sup> Population de patientes: toutes les césariennes étaient urgentes



## TOXICOLOGIE

Dans les études de toxicologie à administration aiguë, la DL<sub>50</sub> était estimée à 10 mg/kg dans le cadre d'une étude 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 DL<sub>50</sub>, la dose correspondant à un rat de 100 g serait de 1000 µg, ce qui équivaut à dix fois la dose utilisée chez les humains.

Quatre groupes de 20 rats ont reçu la carbétocine 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.

## RÉFÉRENCES

1. Aizawa T, Yasuda N, Greer MA, Sawyer WH. *In vivo* adrenocorticotrophic-releasing activity of neurohypophysial hormones and their analogues. *Endocrinology* 1982;110:98.
2. Amico JA, Ulbrecht JS, Robinson AG. Clearance studies of oxytocin in humans using radioimmunoassay measurements of the hormone in plasma and urine. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:340-345.
3. Antoni FA, Holmes MC, Jones MT. Oxytocin as well as vasopressin potentiate ovine CRF *in vitro*. *Peptides* 1985;4:411-415.
4. Atke A, Vilhardt H. 1987 *Acta Endocrin (Copenh.)* 1987.115:155-160. Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2-tyrosine-(O-methyl)-oxytocin.
5. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010; 117:929–936.
6. Barton, Scott R. et al: A randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial, to evaluate the safety and efficacy of a single dose of carbetocin to control uterine bleeding after elective caesarean section. Study period: Feb 1992 to Jul 1993. CLN 6.3.10
7. Bendel, Daryl. Safety, tolerability and pharmacokinetics of carbetocin administered as escalating single i.v. infusion to healthy male volunteers. CS001
8. Benedetti TJ. Obstetric hemorrhage. In: Gabbe, S.G., Niebyl, J.R., Simpson, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies* New York: Churchill Livingstone; 1986: 485-515.
9. Bootman J. Carbetocin: Assessment of mutagenic potential in histidine auxotrophs of salmonella typhimurium (the Ames Test). Life Science Research Laboratories, England. Report 86/FNG001/612, 1986.
10. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280: 707–712.

11. Boucher, Marc: Effectiveness of carbetocin and oxytocin on interoperative blood loss and uterine tone in patients undergoing caesarean section, 1998. CLN 6.3.6
12. Boucher, Marc: Dose-ranging study of effectiveness of carbetocin in producing uterine contraction following delivery of the infant at caesarean section. Study period May 1990 to Nov 1990. CLN 6.3.5
13. Boxenbaum HG, Riegelman S, Elashoff RM. Statistical estimations in pharmacokinetics. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1974;2: 123.
14. Chard T, Boyd N, Forsling M et al. The development of a radioimmunoassay for oxytocin: the extraction of oxytocin from plasma, and its measurement during parturition in human and goat blood. *J Endocrinol.* 1970; 48: 223-234.
15. Clare CB. Study to determine the ability of carbetocin to induce mutation in four histidine - requiring strains of salmonella typhimurium and two tryptophan-requiring strains of escherichia coli. Hazelton Laboratories, UK. Report Reference 2E6REFAF.001. 1993.
16. Clements J. Study to determine the ability of carbetocin to induce mutations at the thymidine kinase (tk) locus in mouse lymphoma L5178Y cells using a fluctuation assay. Hazelton Laboratories, UK. Report Reference 2TKREFAF.001. 1993.
17. Coiro V, Chiodera P, Rossi G, Volpi R, Salvi M, Camelini L, Roti E. Effect of naloxone on oxytocin-induced cortisol disease in normal men. *Acta Endocr* 1985;108:261-265.
18. Cort N, Einarsson S, Schams D and H, Vilhardt. Blood concentrations of oxytocin equivalents after single injections of deamino-1-monocarba-[2-O-methyltryosine]-oxytocin in lactating sows. *Am. J. Vet. Res.* 1981;42 (10):1804-1806.
19. Elmhurst J, Crankshaw DJ. A comparison of the washout and potency under different ionic conditions of carbetocin and oxytocin on the uterine muscle of the rate. (1994) Rapport interne de Ferring non publié
20. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. *Williams Obstetrics* 18th ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1989: 245-255.
21. Cunningham FG, MacDonald PC & Gant NF eds.; *Williams Obstetrics*, Eighteenth ed., Appleton & Lange, Norwalk, p. 459.

22. Dansereau, J. et al, 1999, Double-blind comparison of carbetocin vs oxytocin in preventing uterine atony post caesarean section. *Int. J. Gyn. Obs.* 46 (suppl.2): 77. CLN 6.3.9
23. Dawood M, Ylikorkala O, Trivedi D et al. Oxytocin levels and disappearance rate and plasma follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone after oxytocin infusion in men. *J Clin Endocrinol Met.* 1980; 50:397-400.
24. Docherty PH, Hooper M. Choice of an oxytocic agent for routine use at delivery. *J Obstet Gyn;* 2:60-60, 1981.
25. El Behery, M. et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online:* 1–4.
26. Embrey MP. Simultaneous Administration of Oxytocin and Ergometrine: a Tocographic Study. *Br Med J* 1961; :1737-1738.
27. Embrey MP. A new multichannel external tocograph. *J. Obstet Gyn Brit Emp;*1-5, 1955.
28. Fabian M, Forsling M, Jones J et al. The clearance and antidiuretic potency of neurohypophysial hormones in man, and their plasma binding and stability. *J Physiol.* 1969;204: 653-668.
29. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P et al. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:734- 41.
30. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics.* 2nd ed. New York: Marcel Dwekker Inc., 1982.
31. Howard WF, McFadden PR, Keettel WC. *JAMA* Oxytocic drugs in fourth stage of labour. 189:411-413, 1964.
32. Hunter DJS, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analogon the postpartum uterus. *Clin Pharmacol. Therapeut.* 1992; 52:60-67.
33. Katz RL. Antiarrhythmic and cardiovascular effects of synthetic oxytocin. *Anesthesiology* 1964;25:653-661.
34. Krogh C, Gillis MC, Bisson R et al, eds. *Syntocinon (Sandoz) monograph.* CPS, 26th ed Toronto: CK Productions; 1991: 1172-1173.
35. Lakenby F. Carbetocin: 28 day intravenous administration subchronic toxicity study in the beagle. Hazelton Laboratories, UK. Report 5512-595/5. April 1987.

36. Lakenby F. Carbetocin: 28 day intravenous administration subchronic toxicity study in the rat. Hazelton Laboratories, UK. Report 5512-595/3. April 1987.
37. Leake RD, Weitzman RE, Fisher DA. Pharmacokinetics of oxytocin in the human subject. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 701-704.
38. Legros J J, Chiodera P, Geenen V. Dose-Response Relationship between Plasma Oxytocin and Cortisol and Adrenocorticotropin Concentrations during Oxytocin infusion in normal men. *J Clin Endocrinol Met.* 1984; 58: 105-109.
39. Lewis DA, Sherman BA. Oxytocin does not influence adrenocorticotropic secretion in man. *J Clin Endo Metab* 1985;60:53-56.
40. Lockitch G, Wadsworth L et al. Handbook of laboratory reference values in pregnancy for biochemistry and hematology tests. B.C. Children's Hospital Laboratories, 1992.
41. Lokitch G (ed). Handbook of diagnostic Biochemistry and Hematology in normal pregnancy. CRC Pres (1993).
42. McEnaney S. Study to evaluate the chromosome damaging potential of carbetocin by its effect on cultured human peripheral blood lymphocytes using an in vitro cytogenetics assay. Hazelton Laboratories, UK. Report Reference 2HJREFAF.001.1993.
43. McEnaney S. Study to evaluate the potential of carbetocin to induce micronuclei in the polychromatic erythrocytes of CD-1 mice. Hazelton Laboratories, UK. Report Reference WWMREFAF.001. 1993.
44. Moir DD, Amoa AB. *Br J Anaesth.* Ergometrine or oxytocin? 51:113-227, 1979.
45. Whitehead J. Supplementary analysis at the conclusion of a sequential clinical trial. *Biometrics* 1986; 42:461-471.
46. Nakano J. Cardiovascular actions of oxytocin. *Obstet Gynecol Surv* 1973; 28:75-92.
47. Newton M, Mosely LM, Egli GE. Blood loss during and immediately after delivery. *Obstet Gynecol* 1961;17:9-18.
48. Oskamp M, Farine D, Lye S et al. Carbetocin a superior postpartum oxytocic. Abstract S-22 SOGC 48th annual meeting, June 1992.
49. Pedron N, Mondragon, H, Marcushamer B. Estimates of postpartum bleeding. *Contraception*; 35:339-344, 1987.

50. Robinson IC. The development and evaluation of a sensitive and specific radioimmunoassay for oxytocin in unextracted plasma. *J Immunoassay* 1980;1: 323-347.
51. Ryden G, Sjöholm I. Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinol (Copenhagen)*. 1969; 61: 425-431.
52. Shibasaki T, Masui H. Effects of various neuropeptides on the secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides by a cultured pituitary adenoma causing Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:872.
53. Smyth N. 1959 *Proc R Soc Med* 1959; 52:574.
54. Sorbe B. Active Pharmacologic Management of the Third Stage of Labour - A Comparison of Oxytocin and Ergometrine. *Obstet Gynecol* 1978;52:694-697.
55. Straková J, Nastuneak J, Dvoák M, et al. Examination of the side effects of carbetocin/Depotocin inj. Spofa. Research Institute of Feed Supplements and Veterinary Drugs, Pohoř-Chotouň.
56. Suh B, Liu J H, Rasmussen D D. Role of Oxytocin in the Modulation of ACTH Release in Women. *Neuroendocrinology*. 1986; 44:309-313.
57. Sweeney G, Holbrook AM, Levine M et al. Pharmacokinetics of Carbetocin, a Long-Acting Oxytocin Analogue in Non-Pregnant Women. *Current Therapeutic Research* 1990; 47:528-540.
58. Weiss FR, Jr., Markell R, Mo B. Cardiovascular Effects of Oxytocin. *Obstet Gynecol* 1975; 46:211-214.
59. Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials. Ellis Horwood Limited. 1983.
60. Wilcox, III CF, Hunt AB, Owen, et al. The measurement of blood lost during cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1959; 77-772-779.
61. Wilson JT, Brown RD, Cherek DR et al. Drug excretion in human breast milk. *Clin Pharmacokinetics* 1980: 5:1-66.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**PR DURATOCIN®**  
(carbétocine injectable)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de DURATOCIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du DURATOCIN. 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 :**

DURATOCIN est utilisé pour prévenir la perte de tonus musculaire dans l'utérus et des saignements abondants pour les femmes qui ont subi une césarienne.

**Les effets de ce médicament :**

Chez certaines femmes qui ont subi une césarienne, l'utérus ne se contracte (rapetisse) pas assez rapidement. Cela augmente leur risque de saigner plus qu'à la normale. DURATOCIN amène l'utérus à se contracter et réduit ainsi le risque de saignement.

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

DURATOCIN ne doit être administré qu'après l'accouchement du bébé.

Avant qu'il vous donne le DURATOCIN, votre médecin doit connaître vos antécédents médicaux. Vous devez également lui signaler tous les nouveaux symptômes que vous pourriez ressentir pendant votre traitement avec le DURATOCIN.

On ne doit pas vous administrer du DURATOCIN si:

- vous êtes enceinte
- vous êtes allergique à la carbétocine ou à n'importe quel des ingrédients du DURATOCIN
- si vous êtes atteinte d'une maladie cardiaque importante.
- si vous avez déjà subi une réaction allergique à de l'ocytocine (parfois administrée en perfusion ou en injection pendant ou après le travail).
- Chez les enfants de moins de 18 ans
- Chez les personnes de plus de 65 ans.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

Carbétocine

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour injection

**Les formes posologiques sont :**

Solution pour injection, 100 mcg/mL

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT de recevoir le DURATOCIN, indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des antécédents/êtes atteint de:**

- problème rénale ou hépatique (du foie)
- pré-éclampsie (élévation de la pression artérielle pendant la grossesse) ou d'éclampsie (toxémie de la grossesse)
- problèmes cardiaques ou circulatoires (comme de l'hypertension artérielle)
- épilepsie
- migraines
- asthme
- ou si vous allaitez un bébé
- DURATOCIN peut passer dans le lait maternel.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Indiquez à votre médecin ou votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance et les produits de santé naturels.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec DURATOCIN:

- Médicament pour le coeur.
- Les médicaments qui font retenir l'eau et diminuer les niveaux de sel.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

DURATOCIN est administré par injection intraveineuse immédiatement après l'accouchement de votre bébé par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

**Surdose :**

Si vous êtes accidentellement donné trop de DURATOCIN, votre utérus peut se contracter fortement et vous pourriez ressentir de la douleur abdominale. Vous pouvez également subir de la somnolence, de l'indolence et des maux de tête, causés par la rétention d'eau dans votre corps.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, DURATOCIN peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne sont pas présents chez toutes les patientes à qui on l'administre. Si vous ressentez d'autres effets secondaires non énumérés dans ce dépliant, consultez votre médecin.

Les effets secondaires peuvent inclure:

- Nausée, vomissements.
- Douleur abdominale.
- Démangeaisons, bouffées vasomotrices.
- Sensation de chaleur.
- Maux de tête.
- Tremblements.
- Étourdissements.
- Goût métallique dans la bouche.
- Sueurs excessives, frissons.
- Douleur au dos.

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très Fréquent	<b>Baisse de pression artérielle:</b> Étourdissements, des évanouissements, la tête qui tourne peuvent se produire lorsque vous passez de position couchée ou assise à la position debout		✓	

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Anémie :</b> , fatigue, perte d'énergie, faiblesse		✓	
	<b>Douleur à la poitrine</b>		✓	
	<b>Rythme cardiaque rapide</b>		✓	
	<b>Essoufflement :</b> difficultés respiratoires	✓		
	<b>Anxiété</b>	✓		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DURATOCIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre les températures de 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Une fois l'ampoule ouverte, le produit qu'elle contient doit être utilisé immédiatement.

Garder hors de la portée des enfants.



### **DÉCLARATION DES EFFETS Secondaires**

**Vous pouvez:**—aider à améliorer la sécurité dans l'utilisation des produits de santé par les Canadiens en signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Votre déclaration peut aider à identifier les nouveaux effets secondaires et à changer les renseignements sur l'innocuité des produits.

#### **3 façons de faire une déclaration:**

- En ligne au MedEffect ([www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect))
- Par téléphone, 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires par le consommateur et en l'envoyant par:
  - par télécopieur, 1-866-678-6789 (sans frais), ou
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration des effets secondaires par le consommateur sont disponibles au MedEffect.

*NOTA: si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de vos effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne dispense pas de conseils médicaux.*

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

#### **Si vous voulez plus d'informations sur DURATOCIN:**

- Consultez votre professionnel de la santé
- Vous pouvez trouver la monographie de produit complète qui a été préparée pour les professionnels de la santé et qui comprend ce dépliant d'information sur le médicament destiné aux patients en visitant le Site Web de Santé Canada ([www.healthcanada.gc.ca](http://www.healthcanada.gc.ca)); ou en appelant au numéro de téléphone de Ferring au 1- 866 – 384-1314.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Produits Pharmaceutiques

Dernière révision : 30 novembre 2016