

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Methergin 0,2 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution injectable contient 0,2 mg de maléate de méthylergométrine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Conduite active de la troisième phase de la délivrance (c'est-à-dire après dégagement de la tête ou au passage de la première épaule) pour stimuler l'expulsion du placenta et prévenir la perte de sang postpartum.

Traitement de l'atonie utérine/des hémorragies survenant

- durant ou après la troisième phase de la délivrance
- lors de césarienne (après extraction de l'enfant)
- après avortement

Traitement de la subinvolution de l'utérus, de la lochiométrie, des hémorragies puerpérales.

Methergin est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pendant l'administration i.v., la pression sanguine doit être surveillée attentivement.

Les injections intraveineuses doivent se faire lentement, en un minimum de 60 secondes, sous contrôle de la pression sanguine. Il faut éviter les injections intra- et périartérielles (voir rubrique 4.4).

Conduite active de la délivrance

L'injection intramusculaire (i.m.) est la voie d'administration indiquée. L'administration intraveineuse doit se faire lentement et sur une période d'au moins 60 secondes.

Le dosage recommandé de Methergin est : 1 ml (0,2 mg) par voie i.m. ou 1/2 à 1 ml (0,1 à 0,2 mg) par voie i.v. lente au dégagement de la tête ou au passage de la première épaule ou, au plus tard, dès que l'expulsion est terminée. Le décollement du placenta, qui se fait généralement à la première contraction forte, doit être facilité par expression utérine.

Délivrance sous anesthésie générale : 1 ml (0,2 mg) par voie i.v. lente.

Atonie utérine/hémorragies

L'injection intramusculaire (i.m.) est la voie d'administration indiquée. Si l'administration se fait par voie intraveineuse (i.v.), la dose doit être admise lentement sur une période d'au moins 60 secondes.

Le dosage recommandé de Methergin est : 1 ml (0,2 mg) par voie i.m. ou 1/2 à 1 ml (0,1 à 0,2 mg) par voie i.v. lente. Le dosage peut être répété toutes les 2 à 4 heures, jusqu'à 5 doses maximum en 24 heures.

Subinvolution, lochiométrie, hémorragies puerpérales

Le dosage recommandé de Methergin est : 1/2 à 1 ml (0,1 à 0,2 mg) par voie s.c. ou i.m., jusqu'à 3 fois par jour, généralement pendant 5 jours maximum.

Populations spéciales

Affections rénales et affections hépatiques

La prudence est de rigueur en cas d'affections rénales ou hépatiques.

Patients pédiatriques

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Voie intramusculaire.

Voie sous-cutanée.

4.3 Contre-indications

- grossesse
- première phase du travail
- phase de dilatation avant le passage de la tête (Methergin ne doit pas être utilisé pour l'induction ou la stimulation du travail)
- hypertension sévère
- pré-éclampsie et éclampsie
- maladies vasculaires oblitérantes (y compris affections cardiaques ischémiques)
- états septiques
- hypersensibilité à la méthylergométrine, à d'autres alcaloïdes de l'ergot ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de présentation du siège ou d'autres présentations anormales, Methergin ne doit être administré qu'après la naissance de l'enfant; en cas de grossesse multiple, il faut attendre la naissance du dernier enfant.

La conduite active de la délivrance requiert une surveillance médicale.

La prudence est de rigueur en présence d'une hypertension légère ou modérée (l'hypertension sévère est une contre-indication) ainsi que d'une insuffisance de la fonction hépatique ou rénale. Une vigilance accrue est de rigueur en cas d'antécédents de douleurs cérébrovasculaires ou d'arythmies cardiaques.

L'injection intramusculaire est la voie d'administration recommandée. Les injections intraveineuses doivent être admises lentement sur une période d'au moins 60 secondes en suivant de près la pression sanguine.

L'injection intraartérielle ou périartérielle ne peut pas être admise.

Il faut faire preuve de prudence avec les patients qui présentent des formes d'hypertension légères ou modérées (l'hypertension sévère est une contre-indication) ou une fonction hépatique ou rénale diminuée.

Les patients avec des affections coronaires ou avec des facteurs de risque sur des affections coronaires (par exemple tabagisme, obésité, diabète, taux de cholestérol élevé) peuvent être plus susceptibles de développer une ischémie myocardique et un infarctus à l'occasion de spasmes vasculaires induits par méthylergométrine.

Methergin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 ml (la dose quotidienne), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il a été démontré que les alcaloïdes de l'ergot sont des inhibiteurs du CYP3A.

L'administration concomitante de Methergin et d'inhibiteurs puissants du CYP3A tels que antibiotiques macrolides (p.ex. troléandomycine, érythromycine, clarithromycine), inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (p.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine) ou antifongiques azolés (p.ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole) doit être évitée parce qu'elle peut résulter en une élévation de l'exposition à la méthylergométrine et de l'ergotisme (vasospasme et ischémie des extrémités et autres tissus). L'utilisation concomitante de bromocriptine et Methergin pendant la délivrance n'est pas indiquée étant donné que Methergin peut renforcer l'effet vasoconstricteur d'autres alcaloïdes.

La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante de Methergin et d'inhibiteurs moins puissants du CYP3A (comme par exemple cimetidine, delavirdine, jus de pamplemousse/jus de pomelo, quinupristine, dalfopristine) ou avec des médicaments aux effets vasoconstricteurs/vasopresseurs comme les triptanes, les sympathicomimétiques, d'autres alcaloïdes ou bêtabloquants.

La prudence est requise lorsque Methergin est utilisé en association avec des triptanes et d'autres vasoconstricteurs ou d'autres alcaloïdes de l'ergot. La méthylergométrine peut augmenter les effets vasoconstricteurs d'autres médicaments tels les triptanes (agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}), les sympathicomimétiques (y compris ceux utilisés dans les anesthésiques locaux) ou les autres alcaloïdes de l'ergot.

L'utilisation concomitante de bromocriptine et de Methergin n'est pas recommandée au cours du postpartum.

Des médicaments (comme nevirapine, rifampicine) qui sont de puissants inducteurs de CYP3A4 diminuent l'activité pharmacologique de Methergin.

La méthylergométrine cause la vasoconstriction et peut diminuer l'effet du trinitrate de glycérine et d'autres médicaments antiangine.

Les prostaglandines (p.ex. sulprostone, dinoprostone, misoprostol) améliorent la contraction du myomètre, mais Methergin peut augmenter l'action utérine des prostaglandines et vice versa. Une utilisation concomitante avec ces médicaments n'est pas recommandée.

On ne connaît aucune interaction indésirable lors de l'administration concomitante de Methergin et d'oxytocine. Pour prévenir et traiter les hémorragies utérines par voie i.m., il peut être opportun d'associer ces deux utérotoniques, étant donné que l'oxytocine a une période de latence très courte tandis que Methergin est doté d'une longue durée d'action.

Les anesthésiques comme l'halothane et le méthoxyflurane peuvent réduire l'effet oxytocique de Methergin.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données connues sont insuffisantes pour tirer des conclusions concernant l'utilisation de Methergin pendant la grossesse. Toutefois, Methergin a une activité utérotonique puissante qui peut entraîner une hypoxie fœtale. L'expérimentation animale a fourni des données insuffisantes en ce qui concerne la toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3).

C'est pourquoi Methergin est contre-indiqué durant la grossesse.

Allaitement

En raison des effets secondaires possibles chez l'enfant et de la réduction de la sécrétion de lait, Methergin ne peut pas être utilisé pendant l'allaitement.

Les femmes ne peuvent pas allaiter pendant le traitement avec Methergin, ni non plus pendant les dernières 12 heures qui suivent l'administration de la dernière dose. Le lait qui a été sécrété pendant

cette période doit être jeté.

Il a été rapporté que Methergin réduit la sécrétion de lait et qu'il est excrété dans le lait maternel. Il y a eu quelques cas isolés d'intoxication d'enfants nourris au sein et dont la mère avait été traitée par Methergin pendant plusieurs jours. Un ou plusieurs des symptômes suivants furent observés (ils disparaissent lors de l'arrêt du traitement) : pression sanguine élevée, bradycardie ou tachycardie, vomissements, diarrhées, agitation, crampes cloniques.

Fertilité

Aucune expérimentation animale n'a été effectuée en ce qui concerne la fertilité et la toxicité de la reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La méthylergométrine peut provoquer des étourdissements et des convulsions. Aussi, la prudence est requise, surtout en début de traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du tableau sont classés selon la classification des systèmes organiques MedDRA. Au sein de chaque classe d'organes, les effets secondaires sont classés par groupe de fréquence, les plus fréquents venant d'abord. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets secondaires sont exprimés d'après leur gravité décroissante. Les groupes de fréquence pour chaque effet secondaire sont basés sur la convention suivante (CIOMS III): très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) ; très rare ($1/10.000$) ; indéterminée (impossible à déterminer avec les données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Étourdissements, convulsions
Très rare	Hallucinations
Indéterminée	Accident vasculaire cérébral, paresthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Accouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Douleurs dans la poitrine
Rare	Bradycardie, tachycardie, palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, artériospasmes coronaires
Indéterminée	Fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, angine de poitrine, bloc atrio-ventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Vasoconstriction, spasmes vasculaires, spasmes artériels (périphériques)
Très rare	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées et vomissements
Très rare	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eruptions cutanées
Peu fréquent	Hyperhidrose

Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Spasmes musculaires
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquent	Douleur abdominale (provoquée par les contractions utérines)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes : nausées et vomissements; hypertension ou hypotension; engourdissement, fourmillements et douleurs dans les extrémités, vasoconstriction des extrémités; dépression respiratoire; convulsions, coma.

Le surdosage de Methergin peut entraîner la mort.

Traitement :

Traitement symptomatique comprenant monitoring rigoureux des systèmes cardiovasculaire et respiratoire.

Si la sédation est nécessaire ou en cas de convulsions : benzodiazépines.

En cas d'artériospasmes sévères : vasodilatateurs, p.ex. nitroprussiate de sodium, phentolamine ou dihydralazine. En cas de constriction coronarienne : antiangineux approprié (p.ex. nitrates)

En cas de thrombose veineuse : héparine ou dextrane de poids moléculaire bas.

Patients pédiatriques :

Erreurs médicamenteuses

Une administration accidentelle au nouveau-né a été signalée. Dans ces cas accidentels de surdosage, des symptômes comme la dépression respiratoire, des convulsions, la cyanose et l'oligurie ont été signalés.

Par ailleurs, des cas d'encéphalopathie ont été signalés chez les nourrissons, avec des signes et symptômes tels qu'irritabilité, agitation et léthargie.

Le traitement doit être symptomatique ; dans certains cas, un soutien respiratoire et cardiovasculaire a été nécessaire. Des issues fatales ont été signalées en l'absence d'un traitement adéquat.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ocytociques. Code ATC : G02AB01

Mécanisme d'action

La méthylergométrine est un dérivé semi-synthétique de l'ergométrine, alcaloïde naturel de l'ergot de seigle; c'est un utérotonique puissant et spécifique. Elle agit directement sur la musculature lisse de l'utérus et augmente le tonus de base, la fréquence et l'amplitude des contractions rythmiques.

Comparativement à d'autres alcaloïdes de l'ergot, ses effets sur l'appareil cardiovasculaire et sur le système nerveux central sont moins prononcés.

Effets pharmacodynamiques

L'effet utérotonique puissant et sélectif de la méthylergométrine résulte de son mode d'action spécifique comme agoniste partiel et antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et α -adrénergiques. Néanmoins, des complications vasoconstrictrices comme l'hypertension sont fréquentes (voir 4.8 "Effets indésirables").

Pour la prévention et le traitement du saignement utérin avec une injection i.m., l'administration de Methergin et d'ocytocine peut être envisagée de manière précautionneuse parce que l'ocytocine a une activité plutôt courte et la méthylergométrine une durée d'action plutôt longue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'action du Methergin se manifeste 30 à 60 secondes après administration i.v., 2 à 5 minutes après administration i.m; elle se maintient durant 4 à 6 heures ou moins longtemps.

Absorption

Des études réalisées chez des femmes volontaires à jeun ont montré que l'absorption orale d'un comprimé dosé à 0,2 mg de Methergin était rapide, une concentration plasmatique maximum (C_{max}) de 3243 ± 1308 picogrammes/ml étant observée après $1,12 \pm 0,82$ heures (t_{max}). Pour une injection i.m. de 0,2 mg, la C_{max} était de 5918 ± 1952 picogrammes/ml et le t_{max} de $0,41 \pm 0,21$ heures. La biodisponibilité du comprimé était équivalente à celle de la solution i.m. administrée par la bouche et proportionnelle à la dose après administration de 0,1, 0,2 et 0,4 mg. Après une injection i.m., le degré d'absorption était environ 25% plus élevé qu'après administration orale. Une absorption gastro-intestinale retardée (t_{max} environ 3 heures) a été observée pendant le postpartum lors de traitement continu par Methergin comprimés.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 35 %. Après injection i.v., la méthylergométrine est rapidement distribuée du plasma vers les tissus périphériques dans les 2 à 3 minutes ou moins. Chez les femmes volontaires saines le volume de distribution est de $56,1 \pm 17,0$ litres. On ignore si le médicament passe la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

La méthylergométrine est métabolisée principalement au niveau du foie. La voie métabolique n'a pas été étudiée dans l'espèce humaine. Des études *in vitro* ont montré une N-déméthylation et une hydroxylation de l'anneau phényle.

Elimination

Chez les femmes volontaires saines la clairance plasmatique est de $14,4 \pm 4,5$ litres par heure et la demi-vie moyenne d'élimination est de $3,29 \pm 1,31$ heures. Une étude chez des volontaires de sexe masculin a montré que seuls 3 % de la dose orale sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée. Le médicament est essentiellement éliminé par la bile dans les selles. Durant un traitement continu le produit est également excrété dans le lait. On a trouvé un taux lait/plasma de 0,3.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée non clinique significative venant compléter les données déjà reprises par ailleurs dans le résumé des caractéristiques du produit n'existe pour le prescripteur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide maléique, chlorure de sodium et eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la lumière.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Ne pas congeler.

Les ampoules peuvent être conservées en dehors du réfrigérateur pendant 14 jours, mais à une température non supérieure à 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 5 ampoules de 1 ml, en verre incolore.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malte

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE032006

LU : 2011041067

0071677 METHERGIN SOL.INJ. 0,2 MG / 1 ML 1*5 AMPOULE 1 ML

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

Date de première autorisation : 1 juillet 1961

Date de dernier renouvellement : 9 novembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2024