

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT****METHERGIN 0,125 mg, comprimé pelliculé****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Maléate de méthylergométrine ..... 0,1250 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1. Indications thérapeutiques**

- En relais des ocytociques par voie parentérale, dans les hémorragies de la délivrance et du post-partum liées à une atonie utérine. La forme orale n'est pas adaptée à la phase aiguë en cas d'urgence.
- Métorragies de suites de couches liées à une atonie utérine, en l'absence de rétention placentaire.
- Métorragies succédant à une interruption de grossesse par aspiration ou curetage.
- Retours de couches hémorragiques.
- Traitement d'appoint des ménorragies, en dehors de la grossesse, après bilan étiologique.
- Métorragies après avortement spontané en l'absence de rétention placentaire.

**4.2. Posologie et mode d'administration****Posologie**

Voie orale : 1 à 2 comprimés, 3 fois par jour.

**Populations particulières****Insuffisance rénale et/ou hépatique**

METHERGIN doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4).

**4.3. Contre-indications**

METHERGIN est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité connue à la méthylergométrine, à d'autres dérivés de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients de METHERGIN ;
- en cas d'état infectieux sévère ;
- en association à la clarithromycine, à l'érythromycine, à la tétracycline, à l'itraconazole, au kétoconazole, au posaconazole, au voriconazole, aux inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, au nelfinavir, au sulprostone, au bocoprévir, au cobicistat et au télaprévir (voir rubrique 4.5) ;
- en association aux triptans (voir rubrique 4.5) ;
- pendant la grossesse et au cours du travail (voir rubrique 4.6) ;
- en cas de pré-éclampsie ou d'éclampsie ;
- dans les hémorragies après interruption de grossesse obtenue par méthode médicale, (avec ou sans geste chirurgical) en l'absence de données sur l'association ;
- en cas d'hypertension artérielle sévère ;
- en cas d'affections vasculaires oblitérantes (y compris l'insuffisance coronaire).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi****Précautions d'emploi****Hypertension artérielle et insuffisance rénale ou hépatique**

METHERGIN doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'hypertension artérielle légère ou modérée (une hypertension artérielle sévère constitue une contre-indication, voir rubrique 4.3).

**Coronopathie/Facteurs de risque vasculaire**

Les patients souffrant d'une maladie coronarienne ou présentant des facteurs de risque vasculaire (tabagisme, obésité, diabète, taux élevé de cholestérol) sont plus susceptibles de développer une ischémie ou un infarctus du myocarde liés aux vasospasmes induits par la méthylergométrine (voir rubrique 4.8).

**Autres**

METHERGIN doit être utilisé avec précaution en cas d'association avec l'ocytocine et les prostaglandines, en raison d'une potentialisation possible du pouvoir utérotonique de METHERGIN.

Les anesthésiques généraux par inhalation diminuent le pouvoir utérotonique de METHERGIN.

Des administrations accidentelles chez le nouveau-né ont été rapportées. Dans ces cas de surdosage accidentel, des symptômes tels qu'une détresse respiratoire, des convulsions, une cyanose, une oligurie ont été observés. Le traitement doit être symptomatique, pour les cas les plus graves une assistance respiratoire et cardiovasculaire a été nécessaire. L'issue peut être fatale en l'absence de traitement approprié (voir rubrique 4.9).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

La méthylergométrine (alcaloïde de l'ergot de seigle) est un substrat du cytochrome CYP3A4.

**Associations contre-indiquées****- Clarithromycine, érythromycine, tétracycline**

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

**- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole**

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

**- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir**

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

**- Nelfinavir**

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

**- Bocoprévir, télaprévir**

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

**- Cobicistat**

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

**- Triptans**

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire. Respecter un délai de 6 à 24 heures, selon le triptan, entre la prise de celui-ci et celle de l'alcaloïde ergoté.

**- Sulprostone**

Risque de vasoconstriction coronaire pouvant être fatale.

**Associations déconseillées****- Crizotinib**

Risque de majoration de la toxicité de la méthylergométrine par diminution de son métabolisme et/ou augmentation de sa biodisponibilité par le crizotinib.

**- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride)**

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

**- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) et sympathomimétiques indirects**

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

**4.6. Grossesse et allaitement****Grossesse**

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méthylergométrine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En raison de ses effets ocytociques et vasoconstricteurs, ce médicament est contre-indiqué :

- au cours de la grossesse,
- au cours du travail et jusqu'au dégagement de l'épaule postérieure dans les présentations céphaliques,
- dans les présentations de siège et autres présentations anormales, jusqu'au dégagement complet de l'enfant,
- en cas de grossesse multiple, avant la naissance du dernier enfant,
- en cas de toxémie gravidique (pré-éclampsie, éclampsie).

**Allaitement**

La méthylergométrine passe dans le lait maternel mais la dose que reçoit l'enfant via le lait est faible (voir rubrique 5.2). L'allaitement est possible aux doses préconisées, et pendant une durée de traitement n'excédant pas trois jours (la méthylergométrine peut inhiber la lactation). Le médicament sera pris juste après une tétée. Des effets indésirables ont été rapportés chez des nouveau-nés et nourrissons allaités par une mère traitée par METHERGIN, notamment tachycardie, vomissements, diarrhée, agitation, réversibles dans la plupart des cas à l'arrêt du traitement. En cas d'apparition de symptômes, le traitement devra alors être interrompu.

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

Le maléate de méthylergométrine peut être à l'origine de vertiges et de convulsions. Aussi des précautions sont à prendre lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

**4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le tableau I, classés selon la classification MedDRA par système organe (puis par ordre de fréquence décroissante). Chaque effet indésirable est classé par fréquence selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100), &lt; 1/100, peu fréquent (≥ 1/10,000, &lt; 1/1000), rare (≥ 1/10,000, &lt; 1/1,000), très rare (&lt; 1/10,000).

Tableau I :

Classe de système-organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1,000, < 1/100	Rare ≥ 1/10,000, < 1/1,000	Très rare < 1/10,000
<b>Affections du système immunitaire</b>					Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
<b>Affections du système nerveux central</b>		Céphalées	Sensations vertigineuses, Convulsions		Hallucinations, Confusion mentale, Coma
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>					Accouphènes
<b>Affections cardiaques</b>			Douleur thoracique	Bradycardie, Tachycardie, Palpitations	Infarctus du myocarde, Spasme coronaire
<b>Affections vasculaires</b>		Hypertension	Hypotension	Vasoconstriction, Vasospasme, Spasme artériel	Thrombophlébite, Accident vasculaire cérébral
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>					Congestion nasale
<b>Affections gastro-intestinales</b>			Nausées, Vomissements		Diarrhée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruptions cutanées	Hyperhydrose		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>					Spasmes musculaires
<b>Affections graves, puerpérales et périnatales</b>		Douleurs abdominales (causées par les contractions utérines)			

**Autres effets indésirables issus de la littérature et de notifications spontanées postérieures à la commercialisation (fréquence inconnue).**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de METHERGIN, sous la forme de notifications spontanées ou de cas rapportés dans la littérature. Ces effets ayant été signalés spontanément au sein de la population générale (dont la taille n'est pas mesurable), il n'est pas possible d'en évaluer correctement la fréquence qui est donc considérée comme étant « inconnue ». Les effets indésirables sont rapportés selon la classification MedDRA par système-organe.

**Affections du système nerveux**

Paresthésie.

**Affections cardiaques**

Fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, angine de poitrine, bloc auriculo-ventriculaire.

**Déclaration des effets indésirables suspects**La déclaration des effets indésirables suspects 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).**4.9. Surdosage****Symptômes**

Les signes d'intoxication sont essentiellement : nausées, vomissements, engourdissement, hypertension ou hypotension, vasoconstriction des extrémités (fourmillements, douleur), dépression respiratoire, convulsions, coma.

**Traitement**

- Élimination du produit par lavage puis administration de charbon actif.
- Un traitement symptomatique doit être entrepris sous surveillance étroite des fonctions cardiovasculaire et respiratoire.
- Des benzodiazépines peuvent être utilisées si une sédation est requise. Dans les cas d'artériospasme sévère, des vasodilatateurs puissants doivent être administrés en milieu spécialisé.

**Effets médicamenteux (expositions accidentelles chez le nouveau-né)**

Des administrations accidentelles chez le nouveau-né ont été rapportées. Dans ces cas de surdosage accidentel, des symptômes tels qu'une détresse respiratoire, des convulsions, une cyanose, une oligurie ont été observés. Le traitement doit être symptomatique, pour les cas les plus graves une assistance respiratoire et cardiovasculaire a été nécessaire. Des cas d'issue fatale ont été rapportés en l'absence de traitement approprié.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES****5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : OXYTOCIQUES, code ATC : G02AB01.

(G: système génito-urinaire et hormones sexuelles)

**Mécanisme d'action**

La méthylergométrine, dérivé semi synthétique de l'ergométrine, possède essentiellement une activité utérotonique puissante.

Le maximum de l'action utérotonique est atteint 5-10 minutes après administration orale. Cette action dure de 4 à 6 heures.

La méthylergométrine agit directement sur le muscle lisse de l'utérus et augmente le tonus de base, la fréquence et l'amplitude des contractions. Comparés aux autres alcaloïdes de l'ergot de seigle, ses effets sur les systèmes cardio-vasculaire et nerveux central sont moins prononcés.

**Pharmacodynamie**

L'activité utérotonique puissante et sélective de la méthylergométrine résulte de son schéma d'action spécifique comme agoniste et antagoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et alpha-adrénergiques. Néanmoins, cela ne permet pas d'exclure totalement les complications vasoconstrictives.

**5.2. Propriétés pharmacocinétiques****Absorption**Des études réalisées chez des femmes volontaires saines à jeun, ont montré que l'absorption orale d'un comprimé de METHERGIN 0,20 mg, est rapide avec un pic de concentration plasmatique moyen (C<sub>max</sub>) de 3243 ± 1308 pg/ml observé à 1,12 ± 0,82 heures (T<sub>max</sub>).

La biodisponibilité absolue du comprimé de METHERGIN n'est pas connue. Cependant, l'AUC est proportionnelle aux doses entre 0,1 et 0,4 mg.

Une absorption gastro-intestinale retardée (T<sub>max</sub> environ 3 heures) est observée chez les femmes en post-partum lors de traitement continu par METHERGIN comprimés.**Distribution**

Le volume de distribution apparent chez des femmes volontaires saines est de 56,11 ± 17,0 litres. Le passage à travers la barrière céphalo-rachidienne n'est pas connu.

**Métabolisme**La méthylergométrine est fortement métabolisée par le foie. Les études *in vitro* ont montré que les deux principales voies métaboliques sont la N-déméthylation et l'hydroxylation du noyau aromatique.**Élimination**

Chez des femmes volontaires saines, après administration par voie orale, la clairance plasmatique est de 14,4 ± 4,5 l/h et la demi-vie moyenne d'élimination de 3,29 ± 1,31 heures. Une étude chez des hommes volontaires sains a montré que seulement environ 3 % d'une dose administrée par voie orale sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

La méthylergométrine est rapidement éliminée. Sa demi-vie est de 0,5 à 2 heures. La principale voie d'élimination est la voie biliaire.

La méthylergométrine est également excrétée dans le lait maternel. Le rapport entre concentrations dans le lait et concentrations plasmatiques est de 0,18 ± 0,03 une heure après l'administration orale de 250 microgrammes de méthylergométrine. La demi-vie de la méthylergométrine rapportée dans le lait est de 2,3 ± 0,3 h.

**5.3. Données de sécurité préclinique**

Après administration unique par voie i.v, les DL50 chez la souris, le rat, le lapin et le cobaye ont été respectivement de 85, 23, 2 et 45 mg/kg.

Les effets chroniques, mutagènes, cancérogènes ou sur le développement embry-fœtal du METHERGIN n'ont pas été déterminés.

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour déterminer la toxicité de la méthylergométrine sur la fertilité et la reproduction.

**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES****6.1. Liste des excipients**

Lactose, amidon de maïs, acide maléique, gélatine, acide stéarique, talc, hypromellose (PHARMACOAT 606), dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

**6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3. Durée de conservation**

3 ans.

**6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

**6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

NOVARTIS PHARMA SAS

2-4 RUE LIONEL TERRAY  
92500 RUEIL-MALMAISON**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

-34009 335 593 3 5 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.