



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 juin 2018

Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018

maléate de méthylergométrine

METHERGIN 0,20 mg/ml, solution injectable

B/3 (CIP : 34009 306 696 2 4)

Laboratoire NOVARTIS

Code ATC	G02AB01 (Ocytociques - dérivés des alcaloïdes de l'ergot)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - En obstétrique : prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale: hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage, subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant. - En cardiologie : l'utilisation par voie intra-veineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 11 juillet 1995 (procédure nationale) ; Rectificatif du 28 janvier 2016 (Cf annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	2017 G G02 G02A G02AB G02AB01	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Autres produits de gynécologie Ocytociques Dérivés des alcaloïdes de l'ergot Méthylergométrine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de METHERGIN, solution injectable, restait important dans les indications de l'AMM.

Les AMM des spécialités METHERGIN 0,125 mg, comprimé pelliculé et METHERGIN 0,25 mg/ml, solution buvable qui avaient fait l'objet d'un renouvellement d'inscription conjoint en 2010 (avis du 8 septembre 2010) ont été archivées par l'ANSM.

Le laboratoire sollicite un SMR important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - En obstétrique: prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale: hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage, subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant.

- En cardiologie: l'utilisation par voie intra-veineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude publiée¹ :

Il s'agit d'une analyse rétrospective des données d'un registre constitué de femmes ayant subi une césarienne aux Etats-Unis entre 1992 et 2002, dont l'objectif principal était de comparer le risque d'hémorragie sous méthylergométrine et sous carboprost, dans le sous-groupe des 1 335 patientes ayant reçu ces traitements en seconde intention (après ocytocine) pour une atonie utérine réfractaire. Compte-tenu de sa méthode (analyse rétrospective) et du comparateur retenu, le carboprost, qui n'a pas d'AMM en France, cette étude ne permet pas d'évaluer l'apport thérapeutique de METHERGIN dans l'indication obstétricale de son AMM.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Le laboratoire a fourni deux études :

- Un abstract concernant une étude rétrospective française, qui avait pour objectif d'évaluer mesurer la fréquence des complications survenant pendant ou immédiatement après un test au METHERGIN².

Cette étude a inclus les dossiers de 2 430 patients ayant des coronaires normales ou proches de la normale, pour lesquels une angiographie avait été pratiquée en raison de douleurs thoraciques non spécifiques au repos (62,2%), syndrome coronaire aigu (16,9%), angor de repos et de stress (10,2%), ischémie silencieuse (8,9%), arrêt cardiaque hors de l'hôpital (1,8%).

Les complications ont concerné 0,9% de l'ensemble des patients (1 infarctus, 1 fibrillation ventriculaire, 3 asystoles, 2 blocs auriculoventriculaires, 3 spasmes coronaires persistants, 4 spasmes coronaires tardifs, 1 accident ischémique transitoire, 2 migraines, 1 spasme périphérique, 1 embolie systémique, 1 bronchospasme) dont 0,3% des patients ayant un test au méthergin normal.

- Une étude rétrospective américaine³ dont l'objectif était d'évaluer les taux de survenue de syndromes coronaires aigus et d'infarctus du myocarde chez des patientes ayant reçu de la méthylergométrine au cours de leur hospitalisation pour accouchement.

Au total, 0,004% (6/139 617) des patientes traitées par méthylergométrine et 0,002% des patientes n'en ayant pas reçu ont eu un syndrome coronaire aigu ; 0,003% des patientes traitées par méthylergométrine et 0,002% des patientes n'en ayant pas reçu ont eu un infarctus du myocarde. Après appariement par score de propension, le risque relatif de syndrome coronaire aigu était de 1,67 (IC 95% : [0,40 - 6,97]), le risque relatif d'infarctus du myocarde était de 1,00 (IC 95% : [0,20 – 4,95]).

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} décembre 2008 au 30 novembre 2014).

Des risques d'erreurs médicamenteuses ont été identifiés, notamment une administration accidentelle chez le nouveau-né, et une utilisation pour induire un avortement. L'identification de ces risques d'erreurs médicamenteuses a conduit à l'arrêt de la commercialisation de la forme suspension buvable. L'administration accidentelle chez le nouveau-né a fait l'objet de

¹ Butwick AJ, Carvalho B, Blumenfeld YJ, et al. Second-line uterotonics and the risk of hemorrhage-related morbidity. Am J Obstet Gynecol 2015;212

² Aelion H. et al. Safety of provocative tests to detect coronary artery spasm. Results from a French registry including 2,430 patients. JACC 2013;62/Suppl B, TCT Abstracts/ORAL/Physiological Lesion Assessment

³ Methylergonovine maleate and the risk of myocardial ischemia and infarction bateman bt, huybrechts kf, hernandez-diaz s, et al. am J Obstet Gynecol 2013;209:459.E1-13

communications du laboratoire auprès des professionnels de santé, et d'une mise à jour du *core data sheet* (cf annexe)

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées cf annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale: Hémorragie de la délivrance et du post-partum :

D'après les recommandations du CNGOF et de la SFAR^{4,5} :

Le traitement initial des hémorragies du post-partum consiste en une délivrance artificielle ou une révision utérine si le placenta est expulsé associée à une antibioprophylaxie, un examen de la filière génitale sous valves avec une analgésie adéquate et un massage utérin.

Le traitement médical consiste en une injection de 5 à 10 UI d'oxytocine par voie intraveineuse lente ou intramusculaire suivie d'une perfusion d'entretien de 5 à 10 UI/h pendant 2 heures. La dose cumulée de 40 UI ne devrait pas être dépassée.

En cas d'inefficacité de l'oxytocine pour le contrôle du saignement, l'administration de sulprostone est recommandée dans les 30 minutes suivant le diagnostic d'hémorragie du post-partum, ce délai pouvant être raccourci en fonction de la gravité du saignement.

Le tamponnement intra-utérin par ballon peut être proposé en cas d'échec de la prise en charge par sulprostone et avant le recours à des procédures invasives (chirurgie ou embolisation artérielle). Son utilisation est laissée à la libre appréciation du praticien. Il ne doit pas retarder la mise en oeuvre des procédures invasives.

L'acide tranexamique pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des HPP en cas de persistance du saignement après administration de sulprostone, même si son intérêt clinique n'est pas démontré en contexte obstétrical.

Cette recommandation ne mentionne pas l'utilisation du METHERGIN ;

Il est à noter que d'après le RCP de METHERGIN, son association au sulprostone est contre-indiquée en raison d'un risque de vasoconstriction coronaire pouvant être fatale.

L'OMS⁶ et la FIGO⁷ recommandent l'utilisation d'ergométrine ou de méthylergométrine en traitement des hémorragies du post-partum en cas de non disponibilité ou de non réponse à l'injection d'oxytocine. Ces recommandations alertent sur les contre-indications des alcaloïdes de l'ergot du seigle chez les femmes ayant une hypertension artérielle, une maladie cardiaque, une pré-éclampsie ou une éclampsie en raison de leur effet d'augmentation de la tension artérielle.

⁴ Sentilhes L. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;198:12-21.

⁵ CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Les hémorragies du post-partum. 2014

⁶ WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012

⁷ FIGO GUIDELINES. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. Int J Gynaecol Obstet. 2012 ; 117 : 108–118

4.4.2 Test au METHERGIN :

Les données acquises de la science sur l'utilisation du test au METHERGIN ont également été prises en compte⁸⁸.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 septembre 2010, la place de METHERGIN dans la stratégie diagnostique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 En obstétrique : prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale: hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage, subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant.

▮ Les hémorragies de la délivrance et du post-partum sont la principale cause de morbidité et de mortalité maternelle.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques

▮ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), METHERGIN 0,20 mg/ml n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la délivrance en cas d'urgence obstétricale.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METHERGIN 0,20 mg/ml, solution injectable est insuffisant dans l'indication « En obstétrique : prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale: hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage, subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant »

5.1.2 - En cardiologie : l'utilisation par voie intra-veineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé. »

▮ Les maladies coronariennes menacent le pronostic vital.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un test diagnostique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important

▮ Il n'existe pas d'alternative diagnostique médicamenteuse

⁸⁸ 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016 ; 37 :267–315

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METHERGIN 0,20 mg/ml, solution injectable reste important dans l'indication « En cardiologie : l'utilisation par voie intra-veineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé. »

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « En obstétrique : prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale: hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage, subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant. »

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « En cardiologie : l'utilisation par voie intra-veineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé. »

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités

ANNEXE

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

Annexe I – RCP 10 juin 2010	Annexe I – RCP 28 janvier 2016
[.....] 4. DONNEES CLINIQUES [.....] 4.2. Posologie et mode d'administration - En obstétrique : voie intra-musculaire exclusive (voir rubrique 4.3). La posologie est de 1 ampoule de 1 ml (0,20 mg). - En cas de césarienne : la posologie est de une ampoule de 1 ml (à 0,20 mg), après extraction de l'enfant. - En cardiologie : voie intraveineuse exclusive ; le test au METHERGIN utilise des protocoles standardisés. La dose unitaire usuelle varie de 0,05 à 0,40 mg. 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 au sulprostone et à la phénylpropanolamine, - en association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 et aux triptans (voir rubrique 4.5). En obstétrique METHERGIN est contre-indiqué : - par voie intra-veineuse et par voie intra-myométriale, - 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,	[.....] 4. DONNEES CLINIQUES [.....] 4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> - En obstétrique : voie intra-musculaire exclusive (voir rubrique 4.3). La posologie est de 1 ampoule de 1 ml (0,20 mg). - En cas de césarienne : la posologie est d'une ampoule de 1 ml (à 0,20 mg), après extraction de l'enfant. - En cardiologie : voie intraveineuse exclusive ; le test au METHERGIN® utilise des protocoles standardisés. La dose unitaire usuelle varie de 0,05 à 0,40 mg. La dose doit être administrée lentement sur une durée d'au moins 60 secondes (voir rubrique 4.4). <u>Populations particulières</u> 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 à la substance active ou à d'autres dérivés de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, - en cas d'état infectieux sévère, - en association à la clarithromycine, à l'érythromycine, à la télithromycine, à l'itraconazole, au kétoconazole, au posaconazole, au voriconazole, aux inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, au nelfinavir, au sulprostone, au bocéprévir, au cobicistat et au télaprévir (voir rubrique 4.5). En obstétrique METHERGIN est contre-indiqué : - par voie intra-veineuse et par voie intra-myométriale, - 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

- en cas d'hypertension artérielle sévère,
- en cas d'affections vasculaires oblitérantes (y compris l'insuffisance coronaire).

En cardiologie, le test au METHERGIN pratiqué par voie IV est contre-indiqué :

- en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- en cas de lésions coronaires sévères (lésion du tronc commun de la coronaire gauche, lésions tri tronculaires sévères),
- en cas de lésions coronaires instables (phase aiguë d'un infarctus du myocarde : 7 premiers jours, angor instable : dernière crise < 7 jours, aspect coronarographique évocateur de thrombose).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration doit se faire sous contrôle tensionnel strict.

En obstétrique :

- la prise en charge médicamenteuse lors de la délivrance doit se faire sous surveillance obstétricale,
- lors d'une présentation anormale, de l'épaule par exemple, METHERGIN ne doit pas être administré avant le dégagement complet de l'enfant, et, en cas de grossesse multiple, avant le dégagement du dernier enfant.

En cardiologie :

- l'administration intraveineuse doit être faite lentement et ne doit pas durer moins de 60 secondes,
- l'administration par voie intra ou péri artérielle doit être évitée,
- la surveillance clinique et électrique prolongée est recommandée en cas de test positif.

~~Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) pour une dose maximale journalière de 2 ampoules de 1 ml, c'est à dire « sans sodium ».~~

Précautions d'emploi

- ~~Le produit doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'hypertension artérielle légère ou modérée (une hypertension sévère constitue une contre indication) ou en présence d'autres facteurs de risque vasculaire (tabagisme...),~~

~~En cardiologie : (voir rubrique 5.1),~~

~~Les anesthésiques généraux par inhalation diminuent le pouvoir utérotonique de METHERGIN,~~

~~L'ocytocine et les prostaglandines peuvent potentialiser le pouvoir utérotonique de METHERGIN.~~

l'association,

- en cas d'hypertension artérielle sévère,
- en cas d'affections vasculaires oblitérantes (y compris l'insuffisance coronaire).

En cardiologie, le test au METHERGIN pratiqué par voie IV est contre-indiqué

:

- en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- en cas de lésions coronaires sévères (lésion du tronc commun de la coronaire gauche, lésions tri tronculaires sévères),
- en cas de lésions coronaires instables (phase aiguë d'un infarctus du myocarde : 7 premiers jours, angor instable : dernière crise < 7 jours, aspect coronarographique évocateur de thrombose).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Recommandations générales concernant l'administration

L'administration doit se faire sous contrôle tensionnel strict.

En obstétrique :

- la prise en charge médicamenteuse lors de la délivrance doit se faire sous surveillance obstétricale,
- lors d'une présentation anormale, de l'épaule par exemple, METHERGIN ne doit pas être administré avant le dégagement complet de l'enfant, et, en cas de grossesse multiple, avant le dégagement du dernier enfant.

En cardiologie :

- l'administration intraveineuse doit être faite lentement et ne doit pas durer moins de 60 secondes,
- l'administration par voie intra ou péri artérielle doit être évitée,
- la surveillance clinique et électrique prolongée est recommandée en cas de test positif.

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)

Coronaropathie / 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

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

Associations contre-indiquées

~~— Phénylpropanolamine~~

~~— Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.~~

~~— Sulprostone~~

~~— Risque de vasoconstriction coronaire pouvant être fatale.~~

~~— Triptans : almotriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan~~

~~— Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.~~

~~- Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 :~~

~~Macrolides (troléandomycine, érythromycine, clarithromycine, télichromycine par exemple), inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (ritonavir, indinavir, nelfinavir, délavirdine par exemple) ou antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole par exemple).~~

~~Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.~~

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, une cyanose, une oligurie ont été observés. Des cas d'encéphalopathie associés à des symptômes tels qu'irritabilité et léthargie ainsi que des convulsions ont également été rapportés. 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)

En cardiologie : (voir rubrique 5.1)

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) pour une dose maximale journalière de 2 ampoules de 1 ml, c'est-à-dire « sans sodium ».

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, télichromycine

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.

+ Bocéprévir, 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

Associations déconseillées

- ~~Bromocriptine, cabergoline, pergolide~~ : risque de poussées hypertensives et/ou de vasoconstriction artérielle coronaire ou cérébrale.
- ~~Anesthésiques généraux par inhalation~~ : diminution du pouvoir utérotonique de METHERGIN.
- ~~Ocytocine et prostaglandines~~ : potentialisation possible du pouvoir utérotonique de METHERGIN.

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 ocytotiques et vasoconstricteurs, ce médicament ~~ne doit pas être utilisé~~ :

- au cours de la grossesse,
- au cours du travail et jusqu'au dégagement de l'épaule postérieure dans les présentations céphaliques,
- dans les présentations du 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. 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. ~~Cependant, une toxicité ne peut être exclue : en cas de survenue de diarrhée, nausées, vomissements, agitation chez l'enfant, le traitement sera interrompu.~~

[.....]

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.

+ Sympatomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) et sympatomimétiques 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 ocytotiques et vasoconstricteurs, ce médicament ~~ne doit pas être utilisé~~ **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 du 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.**

[.....]

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables (tableau I) sont classés par ordre de fréquence décroissante, avec la règle suivante : très commun ($\geq 1/10$), commun ($\geq 1/100$), $< 1/10$, peu commun ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10.000$, cas isolés).

Tableau I	
Troubles du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
Troubles du système nerveux central	
Commun	Céphalées
Peu commun	Vertiges, convulsions
Très rare	Hallucinations Confusion mentale, coma
Troubles de l'oreille interne	
Très rare	Acouphènes
Troubles cardiaques	
Peu commun	Douleur thoracique
Rare	Bradycardie, Tachycardie, palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, spasme coronaire
Troubles vasculaires	
Commun	Hypertension
Peu commun	Hypotension
Rare	Spasme artériel périphérique
Très rare	Thrombophlébite, accident vasculaire cérébral
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très rare	Congestion nasale
Troubles gastro-intestinaux	
Peu commun	Nausées, vomissements

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$).

Tableau I

Classe de système - organe	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 $< 1/10.000$
Affections du système immunitaire					Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
Affections du système nerveux central		Céphalées	Sensations vertigineuses, Convulsions		Hallucinations, Confusion mentale, Coma
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Acouphènes
Affections cardiaques			Douleur thoracique	Bradycardie, Tachycardie, Palpitations	Infarctus du myocarde, Spasme coronaire
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension	Vasoconstriction, Vasospasme, Spasme artériel	Thrombophlébite, Accident vasculaire cérébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Congestion nasale
Affections gastro-intestinales			Nausées, Vomissements		Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Eruptions cutanées	Hyperhydrose		

Très rare	Diarrhée.
Troubles de la peau et sous cutanés	
Commun	Eruptions cutanées
Peu commun	Hyperhydrose
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très rare	Crampes musculaires
Grossesse, puerperium et périnatalité	
Commun	Douleurs abdominales (causées par les contractions utérines).

4.9. Surdosage

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

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.

Affections musculo-squelettiques et systémiques					Spasmes musculaires
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		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 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 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.

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

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

OCYTOCIQUES, code ATC : G02AB01

G : système génito-urinaire et hormones sexuelles)

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

Le maximum de l'action utérotonique est atteint 2 à 5 minutes après injection intra-musculaire. 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. 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.

La méthylergométrine possède également une activité vasoconstrictrice artérielle liée à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques et/ou alpha-adrénergiques.

Cette propriété n'intervient qu'à des doses supérieures aux doses utérotoniques et permet la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé dans le but de :

- dépister une vasomotricité coronaire anormale,
- surveiller un angor spastique connu,
- évaluer l'efficacité d'un traitement anti-spastique.

La pratique du test au METHERGIN est réservée aux structures disposant d'une salle de coronarographie et de cardiologie interventionnelle, où la pratique de l'angioplastie est habituelle et rapidement réalisable.

Le test ne sera jamais répété quand, lors du premier déclenchement, le spasme n'aura pas été levé par l'administration d'un dérivé nitré ou d'un antagoniste calcique type dihydropyridine.

Les complications graves du test au METHERGIN (infarctus du myocarde ou

Erreurs médicamenteuses (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, une cyanose, une oligurie ont été observés. Des cas d'encéphalopathie associés à des symptômes tels qu'irritabilité et léthargie ainsi que des convulsions ont également été rapportés. 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 (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : OCYTOCIQUES, 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 2 à 5 minutes après injection intra-musculaire. 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.

La méthylergométrine possède également une activité vasoconstrictrice artérielle liée à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques et/ou alpha-adrénergiques.

Cette propriété n'intervient qu'à des doses supérieures aux doses utérotoniques et permet la réalisation du test au METHERGIN en milieu cardiologique spécialisé dans le but de :

- dépister une vasomotricité coronaire anormale,
- surveiller un angor spastique connu,
- évaluer l'efficacité d'un traitement anti-spastique.

La pratique du test au METHERGIN est réservée aux structures disposant d'une salle de coronarographie et de cardiologie interventionnelle, où la pratique de l'angioplastie est habituelle et rapidement réalisable.

Le test ne sera jamais répété quand, lors du premier déclenchement, le spasme n'aura pas été levé par l'administration d'un dérivé nitré ou d'un antagoniste calcique type dihydropyridine.

Les complications graves du test au METHERGIN (infarctus du myocarde ou

troubles du rythme sévères) sont exceptionnelles si les contre-indications absolues du test sont respectées (voir rubrique 4.3)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'action de METHERGIN se manifeste 2 à 5 minutes après une injection intramusculaire.

Absorption

Des études réalisées chez des femmes volontaires ~~sains~~ à jeun, ont montré ~~que après~~ injection intramusculaire de 0,2 mg, le Cmax est de 5918 ± 1952 pg/ml et le Tmax $0,41 \pm 0,21$ heures.

Après injection intra-musculaire, la quantité absorbée est d'environ 25 % supérieure à celle obtenue après administration orale.

Distribution

Après administration intraveineuse, la distribution de la méthylergométrine vers les tissus est très rapide (en moins de 2 à 3 minutes). Le volume de distribution apparent chez des femmes volontaires ~~sains~~ est de $56,1 \pm 17,0$ l. 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 ~~sains~~, la clairance plasmatique ~~orale apparente~~ est de $14,4 \pm 4,5$ l/h et la demi-vie moyenne d'élimination de $3,29 \pm 1,31$ heures.

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

~~Lors de traitement continu, une excrétion dans le lait est également observée. Le rapport entre concentrations dans le lait et concentrations plasmatiques est d'environ 0,3.~~

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 embryo-fœtal du METHERGIN n'ont pas été déterminées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

troubles du rythme sévères) sont exceptionnelles si les contre-indications absolues du test sont respectées (voir rubrique 4.3)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'action de METHERGIN se manifeste 2 à 5 minutes après une injection intramusculaire, **elle se maintient pendant 4 à 6 heures.**

Absorption

Des études réalisées chez des femmes volontaires ~~sains~~ **saines** à jeun, ont montré ~~que après~~ **qu'après** injection intramusculaire de 0,2 mg, le Cmax est de 5918 ± 1952 pg/ml et le Tmax $0,41 \pm 0,21$ heures.

Après injection intra-musculaire, la quantité absorbée est d'environ 25% supérieure à celle obtenue après administration orale.

Distribution

Après administration intraveineuse, la distribution de la méthylergométrine vers les tissus est très rapide (en moins de 2 à 3 minutes). Le volume de distribution apparent chez des femmes volontaires ~~sains~~ **saines** est de $56,1 \pm 17,0$ **litres**. Le passage à travers la barrière céphalo-rachidienne n'est pas connu.

Biotransformation

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 ~~sains~~ **saines**, **après administration orale**, la clairance plasmatique ~~orale apparente~~ est de $14,4 \pm 4,5$ l/h et la demi-vie moyenne d'élimination de $3,29 \pm 1,31$ heures.

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 la concentration dans le lait et la concentration plasmatique est de $0,18 \pm 0,03$ une heure après l'administration orale de 250 microgrammes de méthylergométrine. La demi-vie de la méthylergométrine dans le lait est de $2,3 \pm 0,3$ 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 embryo-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

Acide maléique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, anhydride

6.2. Incompatibilités

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2°C et +8°C, conserver le conditionnement primaire dans l'emballage d'extérieur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille autocassable (verre blanc, type I)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

carbonique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver **au réfrigérateur** entre +2°C et +8°. **Conserver** le conditionnement primaire dans l'emballage **extérieur**.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille autocassable (verre blanc, type I), **boîtes de 3, 10 ou 50**.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières. **Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.**