

Methergin
(maleato de metilergometrina)

Novartis Biociências SA

Drágeas

0,125 mg

e

Solução Injetável

1 mL

METHERGIN®

maleato de metilergometrina

APRESENTAÇÕES

Drágeas: embalagem com 12 drágeas de 0,125 mg.

Solução injetável: embalagem com 50 ampolas de 1 mL.

**VIA ORAL E VIAS SUBCUTÂNEA / INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada drágea contém 0,125 mg de maleato de metilergometrina.

Excipientes: ácido maleico, gelatina, lactose, ácido esteárico, amido, goma arábica, sacarose, óxido férrico vermelho, dióxido de silício, talco e palmitato de cetila.

Cada ampola contém 0,2 mg de maleato de metilergometrina.

Excipientes: ácido maleico, cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

- Controle ativo do terceiro estágio do trabalho de parto (com a finalidade de promover a separação da placenta e reduzir a perda de sangue).
- Tratamento da atonia e da hemorragia uterinas que ocorrem:
 - durante e após o terceiro estágio do trabalho de parto
 - associadas com operação cesariana
 - no pós-aborto
- Tratamento da subinvolução do útero, da loquimetria e da hemorragia puerperal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Num estudo randomizado, duplo-cego, ativo-controlado, com 1574 parturientes o uso de Methergin® associado à ocitocina reduziu a taxa de hemorragia pós-parto na mesma proporção que o uso de misoprostol associado à ocitocina (3,5% [14/398] e 3,2% [13/404] respectivamente; P = NS). Esses dois grupos de tratamento apresentaram resultados superiores aos grupos tratados com misoprostol e ocitocina em monoterapia. As combinações de misoprostol + ocitocina e Methergin® + ocitocina diminuíram a duração do terceiro período do trabalho de parto e reduziram a incidência de hemorragia pós-parto e a necessidade adicional de ocitócicos. [1]

Em outro estudo prospectivo, aberto e ativo-controlado, 438 parturientes foram designadas para receber: ocitocina IV em bolo no final do 2º estágio do trabalho de parto (n = 82); ocitocina IV em infusão contínua no final do 2º estágio do trabalho de parto (n = 95); ocitocina IV em bolo após o 3º estágio do trabalho de parto (n = 52); Methergin® IV em bolo no final do 2º estágio do trabalho de parto (n = 70); Methergin® IV em infusão contínua no final do 2º estágio do trabalho de parto (n = 79); e Methergin® IV em bolo após o 3º estágio do trabalho de parto (n = 60). A duração do 3º estágio do trabalho de parto no grupo tratado com Methergin® IV em bolo imediatamente após a saída do ombro anterior do concepto (4,8 + 2,1 min) foi significativamente mais curta que a dos grupos tratados com Methergin® e ocitocina IV em bolo após o 3º estágio do trabalho de parto (i.e. a expulsão da placenta) (6,4 + 3,0 e 6,3 + 2,5 min respectivamente; p < 0,01). As necessidades de uso repetido de uterotônicos e as variações na concentração de hemoglobina não foram diferentes entre os 6 grupos de tratamento, e as taxas de eventos adversos foram baixas e semelhantes. [2]

Referências:

[1] Caliskan E et al. Oral Misoprostol for the Third Stage of Labor: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2003; 101,921-927.

[2] Fujimoto M et al. Prevention of postpartum hemorrhage by uterotonic agents: comparison of oxytocin and methylergometrine in the management of the third stage of labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85,1310-1314.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: ocitócico (código ATC G02A B01).

A metilergometrina, um derivado semissintético do alcaloide natural ergometrina, é um potente e específico agente uterotônico. Atua diretamente no músculo liso uterino e aumenta o tônus basal, a frequência e a amplitude das contrações rítmicas. Comparado com outros alcaloides do *ergot*, o efeito da metilergometrina no sistema nervoso central e no sistema cardiovascular é menos pronunciado. O efeito ocitócico forte e seletivo da metilergometrina resulta de suas ações específicas como agonista parcial e antagonista em receptores alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos. Todavia, isso não exclui totalmente o aparecimento de complicações vasoconstritoras (vide “Reações adversas”).

Propriedades Farmacocinéticas

O início da ação de Methergin[®] ocorre dentro de 30 a 60 segundos após injeção intravenosa, de 2 a 5 minutos após injeção intramuscular e de 5 a 10 minutos após administração oral, mantendo-se por 4 a 6 horas.

Absorção

Em estudos conduzidos em mulheres voluntárias sadias sob jejum, demonstrou-se que a absorção oral de 0,2 mg de Methergin[®] foi rápida, atingindo uma concentração máxima plasmática ($C_{\text{máx}}$) de 3.243 ± 1.308 picograma/mL em um tempo de $1,12 \pm 0,82$ horas ($t_{\text{máx}}$). Para uma injeção de 0,2 mg por via intramuscular, observam-se os seguintes valores: $C_{\text{máx}}$ de 5.918 ± 1.952 picograma/mL e $t_{\text{máx}}$ de $0,41 \pm 0,21$ hora. A biodisponibilidade das drágeas foi equivalente à da solução i.m. administrada por via oral e dose-dependente após as administrações de 0,1; 0,2 e 0,4 mg.

Após a injeção i.m., a extensão da absorção foi aproximadamente 25% maior do que a da administração da dose oral. Observou-se uma absorção gastrointestinal retardada ($t_{\text{máx}}$ de aproximadamente 3 horas) em mulheres que se encontravam em fase de pós-parto, sob tratamento contínuo com Methergin[®] drágeas.

Distribuição

Após injeção i.v., a metilergometrina é rapidamente distribuída do plasma para os tecidos periféricos dentro de, no máximo, 2 a 3 minutos. Em mulheres voluntárias sadias, o volume de distribuição é de $56,1 \pm 17,0$ litros. Não se sabe se a droga atravessa a barreira hematoencefálica.

Biotransformação/metabolismo

A metilergometrina é metabolizada principalmente no fígado. O caminho metabólico da droga ainda não foi pesquisado em seres humanos. Nos estudos *in vitro*, verificou-se N-desmetilação e hidroxilação do anel fenílico.

Eliminação

Em mulheres voluntárias sadias, após administração oral, o *clearance* (depuração) plasmático é de $14,4 \pm 4,5$ litros por hora e a meia-vida de eliminação é de $3,29 \pm 1,31$ horas. Um estudo em homens voluntários demonstrou que cerca de 3% da dose oral é eliminada como droga inalterada na urina. A droga é principalmente eliminada com a bile nas fezes. A metilergometrina é também secretada no leite materno. Após 1 hora da administração única oral de 250 microgramas de metilergometrina, a proporção leite / plasma foi de $0,18 \pm 0,03$. A meia vida de metilergometrina reportada no leite é de $2,3 \pm 0,3$ h.

Dados de segurança pré-clínicos

O potencial genotóxico de metilergometrina não foi determinado. Não existem estudos disponíveis que avaliem o potencial carcinogênico de Methergin[®]. Estudos padrões com animais de fertilidade e toxicidade reprodutiva não foram realizados com metilergometrina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez, primeiro estágio do trabalho de parto e segundo estágio do trabalho de parto antes do aparecimento do ombro anterior (Methergin[®] não deve ser utilizado na indução ou na potencialização do trabalho de parto); hipertensão grave, pré-eclampsia e eclampsia; doença vascular oclusiva (inclusive cardiopatia isquêmica); sépsis e hipersensibilidade conhecida a metilergometrina, ou outro alcaloide do ergot ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes.

Methergin[®] não deve ser utilizado para indução ou potencialização do trabalho de parto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Recomendações gerais na administração

Quando a apresentação é pélvica ou em outros casos de apresentações anormais, Methergin[®] não deve ser administrado antes que o nascimento da criança esteja finalizado e, em gravidez múltipla, somente após nascer a última criança.

O controle ativo do terceiro estágio de parto requer supervisão obstétrica.

Injeção intramuscular é a via de administração recomendada. As injeções intravenosas devem ser administradas lentamente por um período de no mínimo 60 segundos, com monitoramento cauteloso da pressão sanguínea. A injeção intra ou periarterial deve ser evitada.

- Hipertensão e insuficiência da função hepática ou renal

Deve-se ter cautela na presença de hipertensão leve ou moderada (Methergin[®] é contraindicado na hipertensão grave) ou em distúrbios da função hepática ou renal.

- Doença arterial coronariana

Pacientes com doença arterial coronariana ou com fatores de risco para doença arterial coronariana (por exemplo, tabagismo, obesidade, diabetes, colesterol alto) podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de isquemia miocárdica e infarto associado a metilergometina induzida por vasoespasma (veja “Reações Adversas”).

- Erros de medicação

Administração acidental a recém-nascidos foi reportada. Nestes casos de sobredose neonatal acidental, sintomas como depressão respiratória, convulsões, cianose e oligúria foram relatados. O tratamento deve ser sintomático, nos casos mais graves suporte respiratório e cardiovascular foi necessário. Casos fatais foram relatados na ausência de tratamento adequado (veja “Superdose”).

Methergin[®] drágeas contém lactose. Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência grave de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar Methergin[®] drágeas.

Gravidez

O uso de Methergin[®] na gravidez é contraindicado devido a potente atividade uterotônica.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

Tem sido demonstrado que Methergin[®] pode reduzir a secreção de leite, bem como ser excretado no leite materno (veja “Propriedades Farmacocinéticas”). Foram observados casos isolados de intoxicação em lactentes cujas mães receberam o medicamento por vários dias. Um ou mais dos seguintes sintomas foram observados (desaparecendo com a suspensão da medicação): pressão arterial elevada, bradicardia ou taquicardia, vômito, diarreia, inquietude e convulsões.

Em virtude das possíveis reações adversas para a criança e pela redução da secreção do leite, não se recomenda usar Methergin[®] durante a lactação. Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Methergin[®] e pelo menos por 12 horas após a administração da última dose. O leite secretado durante este período deve ser descartado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Metilergometrina pode causar vertigem e convulsões. Portanto, deve-se ter cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas, especialmente durante o início do tratamento com Methergin[®].

Para Methergin[®] drágeas, por favor, considerar a advertência abaixo:

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alcaloides do *ergot* são substratos do CYP3A.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

- Inibidores do CYP3A4

O uso concomitante de METHERGIN e inibidores potentes do CYP3A, como os antibióticos macrolídeos (por exemplo, troleandomicina, eritromicina, claritromicina), protease do HIV ou inibidores da transcriptase reversa (por

exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) ou antifúngicos azóis (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol) deve ser evitado, uma vez que pode resultar em uma exposição elevada a metilergometrina e toxicidade ao *ergot* (vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos).

- Bromocriptina

O uso concomitante de bromocriptina e METHERGIN no puerpério não é recomendado, pois metilergometrina pode potencializar o efeito vasoconstritor de outros alcaloides de *ergot*.

- Prostaglandinas

Prostaglandinas (por exemplo, sulprostone, dinoprostona, misoprostol) facilitam a contração do miométrio, portanto, Methergin[®] pode potencializar a ação uterina das prostaglandinas e vice-versa. O uso concomitante com estes fármacos não é recomendado.

Interações a serem consideradas

- Inibidores menos potentes do CYP3A4

Cautela é requerida ao utilizar Methergin[®] concomitantemente com inibidores menos potentes do CYP3A, uma vez que isto pode resultar na exposição elevada a metilergometrina (por exemplo, cimetidina, delavirdina, suco de grapefruit, quinupristina e dalfopristina).

- Vasoconstritores, triptanos, simpatomiméticos e outros alcaloides de *ergot*

Deve-se ter cautela quando Methergin[®] for utilizado simultaneamente a outros vasoconstritores ou outros alcaloides do *ergot*. Metilergometrina pode potencializar os efeitos vasoconstritores/vasopressores de outras drogas, tais como triptanos (receptores agonistas 5HT_{1B/1D}), simpatomiméticos (inclusive aqueles utilizados em anestesia local) ou outros alcaloides do *ergot*.

- Betabloqueadores

Deve-se ter cautela quando Methergin[®] é usado simultaneamente com betabloqueadores. Administração concomitante com betabloqueadores pode potencializar a ação vasoconstritora dos alcaloides de *ergot*.

- Anestésicos

Anestésicos, como halotanos e metoxifluoranos, podem reduzir o potencial ocitócico de Methergin[®] (veja “Posologia”).

- Indutores do CYP3A4

Drogas (por exemplo, nevirapina, rifampicina) que são fortes indutores do CYP3A4 são prováveis de diminuir a ação farmacológica de Methergin[®].

- Trinitrato de glicerina e outras drogas antianginosas

Metilergometrina produz vasoconstrição e pode ser esperada a redução do efeito do trinitrato de glicerina e outras drogas antianginosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As drágeas devem ser mantidas à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade para as drágeas é de 18 meses a partir da data de fabricação.

As ampolas devem ser mantidas sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C) e protegidas da luz. Evitar congelamento. O prazo de validade para as ampolas é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Drágeas:

Características físicas: drágea circular marrom.

Solução injetável:

Características físicas: solução límpida com ligeira fluorescência azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

População alvo geral

Controle ativo do terceiro estágio do trabalho de parto:

Injeção intramuscular (i.m.) é a via de administração recomendada. Quando administrada por via intravenosa (i.v.), a dose deve ser administrada lentamente durante um período não inferior a 60 segundos (veja “Advertências e Precauções”).

A dose recomendada de Methergin® é: 1 mL (0,2 mg) em injeção intramuscular ou 0,5 a 1 mL (0,1 a 0,2 mg) em injeção intravenosa lenta, após a saída do ombro anterior ou, o mais tardar, imediatamente após o nascimento da criança. A expulsão da placenta, que é normalmente separada pela primeira forte contração após a administração de Methergin®, deverá ser auxiliada manualmente mediante manobras compressivas sobre o fundo do útero.

Em caso de parto sob anestesia geral, a dose recomendada é de 1 mL (0,2 mg) por injeção intravenosa lenta.

Tratamento da atonia / hemorragia uterina

Injeção intramuscular (i.m.) é a via de administração recomendada. Quando administrada por via intravenosa (i.v.), a dose deve ser administrada lentamente durante um período não inferior a 60 segundos (veja “Precauções e Advertências”).

A dose recomendada de Methergin® é: 1 mL (0,2 mg) em injeção intramuscular ou 0,5 a 1 mL (0,1 a 0,2 mg) em injeção intravenosa lenta. A dose pode-se repetir a cada 2 a 4 horas e, quando necessário, acima de 5 doses dentro de 24 horas.

Tratamento de subinvolução, loquiometria e hemorragia puerperal

A dose recomendada de Methergin® é: (1 a 2 drágeas -0,125 a 0,25 mg- por via oral) ou 0,5 a 1 mL (0,1 a 0,2 mg) em injeção subcutânea ou intramuscular, até 3 vezes ao dia e geralmente por até 5 dias.

Populações especiais

Insuficiência renal/ hepática

Cautela deve ser exercida na presença de insuficiência da função renal ou hepática (veja “Advertências e precauções”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão listadas pelo sistema de classes de órgãos MedDRA. Em cada sistema de classe, as reações adversas estão classificadas por sua frequência, com a mais frequente primeiro. Em cada grupo de frequência, as reações adversas estão classificadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum: ($\geq 1/10$); comum: ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomum: ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras: ($\geq 1/10.000$ e < 1.000); muito raras: ($< 1/10.000$).

Distúrbios do sistema imune

Muito raras: reações anafiláticas.

Distúrbios do sistema nervoso central

Comum: cefaleia;

Incomum: tontura e convulsão;

Muito raras: alucinações.

Distúrbios do ouvido e do labirinto

Muito raras: ruídos nos ouvidos.

Distúrbios cardíacos

Incomum: dor no peito;

Raras: bradicardia, taquicardia, palpitações;

Muito raras: infarto do miocárdio, arteriospasma coronariano.

Distúrbios vasculares

Comum: hipertensão;

Incomum: hipotensão;

Raras: vasoconstrição, vasoespasma, espasmo arterial;

Muito raras: tromboflebite.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastínico

Muito raras: congestão nasal.

Distúrbios do trato gastrointestinal

Incomum: vômitos, náuseas;

Muito raras: diarreia.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Comum: erupções cutâneas;

Incomum: hiperidrose.

Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo

Muito raras: espasmos musculares.

Gravidez, puerpério e condições perinatal

Comum: dores abdominais (causadas por contrações uterinas).

Reações adversas a medicamento a partir de relatos espontâneos pós-comercialização e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas são derivadas de experiência pós-comercialização com Methergin[®] a partir de relatos espontâneos e casos de literatura. Devido a estas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência, que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas pelo sistema de classes de órgãos MedDRA. Em cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas a medicamentos estão classificadas em ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do sistema nervoso

Acidente cerebrovascular, parestesia.

Distúrbios cardíacos

Fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, angina pectoris, bloqueio atrioventricular.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: náusea, vômito, hipertensão ou hipotensão, dormência, formigamento e dores nas extremidades; depressão respiratória, convulsões e coma.

Tratamento: eliminação do medicamento utilizado por via oral através da administração de altas doses de carvão ativado.

Tratamento sintomático, sob estrita monitorização dos sistemas cardiovascular e respiratório.

Se for necessário sedar o paciente, benzodiazepínicos podem ser utilizados.

No caso de espasmos arteriais graves devem-se administrar vasodilatadores, como nitroprussiato de sódio, fentolamina ou di-hidralazina. No caso de constrição coronariana, deve-se tratar com antianginosos apropriados, por exemplo, nitratos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS -1.0068.0076

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Solução injetável

Fabricado por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Drágeas

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, SP.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 06.10.11

2011-PSB/GLC-0463-e

VPS3

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2013	0272722/13-6	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS2	- 0,125 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 12 - 0,2 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC x 1 ML
06/03/2014		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS3	- 0,125 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 12 - 0,2 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC x 1 ML