

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metilergometrina Maleato Pfizer 0,2 mg/1ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala da 1 ml contiene: Principio attivo: Metilergometrina maleato mg 0,2
Per gli eccipienti vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento attivo del terzo stadio del parto (secondamento) - per promuovere il distacco della placenta e ridurre l'emorragia.

Trattamento dell'atonia uterina e dell'emorragia durante e dopo il secondamento, in caso di taglio cesareo o in seguito ad aborto.

Trattamento della subinvoluzione uterina, lochiometria, emorragie tardive del puerperio.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione generale

Trattamento attivo del secondamento:

Trattamento attivo del secondamento: L'iniezione intramuscolare (i.m.) è la via di somministrazione raccomandata. Quando somministrata per via endovenosa (e.v.), la dose deve essere iniettata lentamente in un periodo non inferiore ai 60 secondi (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio raccomandato di Metilergometrina Maleato è: 1 ml (0,2 mg) i.m. oppure da 0,5 a 1 ml (da 0,1 a 0,2 mg) iniettati lentamente per via endovenosa (vedere 4.4) dopo l'avvenuto disimpegno della spalla anteriore o, al più tardi, immediatamente dopo la fuoriuscita del feto. L'espulsione della placenta, che di solito si stacca alla prima contrazione violenta indotta da Metilergometrina Maleato Pfizer, dovrebbe essere facilitata manualmente mediante pressione esercitata sul fondo dell'utero.

In caso di parto sotto anestesia generale la dose raccomandata è di 1 ml (0,2 mg) con un'iniezione endovenosa lenta.

Trattamento dell'atonia/emorragia uterina:

L'iniezione intramuscolare (i.m.) è la via di somministrazione raccomandata. Quando somministrata per via endovenosa (e.v.), la dose deve essere iniettata lentamente in un periodo non inferiore ai 60 secondi (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio raccomandato di Metilergometrina Maleato è: 1 ml (0,2 mg) per via intramuscolare oppure da 0,5 a 1 ml (da 0,1 a 0,2 mg) lentamente per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4). Se necessario, la somministrazione può essere ripetuta ogni 2-4 ore fino ad un massimo di 5 dosi entro le 24 ore.

Trattamento della subinvoluzione uterina, lochiometria, emorragie tardive del puerperio:

il dosaggio raccomandato di Metilergometrina Maleato è da 0,5 a 1 ml (da 0,1 a 0,2 mg) per via intramuscolare fino a 3 volte al giorno e solitamente fino a 5 giorni.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale/insufficienza epatica

In presenza di insufficienza della funzione epatica o renale (vedere paragrafo 4.4), bisogna porre cautela.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla metilergometrina, agli altri alcaloidi dell'ergot o ad ognuno degli eccipienti di Metilergometrina Maleato Pfizer elencati nel paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento

Fase di dilatazione del parto; secondo stadio del parto, prima dell'avvenuto disimpegno della spalla anteriore (Metilergometrina Maleato Pfizer non deve essere utilizzato per indurre e accelerare il travaglio); ipertensione grave;

Pre-eclampsia e eclampsia;

Malattie con obliterazione dei vasi (ischemia cardiaca inclusa);

Sepsi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Raccomandazioni generali sulla somministrazione

Nella presentazione podalica e in altre presentazioni anormali, la metilergometrina maleato non deve essere somministrata prima dell'avvenuta completa fuoriuscita del feto e nei parti plurimi non prima della fuoriuscita dell'ultimo feto.

Il trattamento attivo del terzo stadio del parto richiede una supervisione ostetrica.

L'iniezione intramuscolare è la via di somministrazione raccomandata.

Le iniezioni endovenose devono essere fatte lentamente in un tempo non inferiore ai 60 secondi, con un attento monitoraggio della pressione arteriosa.

Si devono evitare iniezioni intra- o peri-arteriose.

Allattamento al seno

Durante l'allattamento al seno sono possibili effetti indesiderati per il bambino e la riduzione della secrezione latte. Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con Metilergometrina Maleato Pfizer ed almeno 12 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose. Il latte secreto durante questo periodo deve essere eliminato (vedere paragrafo 4.6).

Ipertensione e insufficienza epatica e renale

Da usare con cautela in presenza di ipertensione lieve o moderata (l'ipertensione grave è una controindicazione) o nei soggetti con insufficienza epatica o renale.

Arteriopatia coronarica

Le pazienti con arteriopatia coronarica o con fattori di rischio per arteriopatia coronarica (ad es. fumo, obesità, diabete, ipercolesterolemia) possono essere più suscettibili allo sviluppo di ischemia miocardica ed infarto associati a vasospasmo indotto da metilergometrina (vedere paragrafo 4.8).

Errori terapeutici

E' stata riportata la somministrazione accidentale a neonati. In questi casi di sovradosaggio accidentale nel neonato sono stati riportati sintomi come insufficienza respiratoria, convulsioni, cianosi, oliguria. Il trattamento deve essere sintomatico; in casi gravi è stato necessario un supporto respiratorio e cardiovascolare. In assenza di un trattamento adeguato sono stati riportati casi fatali (vedere paragrafo 4.9).

Interazioni

Gli alcaloidi dell'ergot sono substrati del citocromo CYP3A4. L'uso concomitante di Metilergometrina Maleato Pfizer con potenti inibitori del CYP3A4, come gli antibiotici macrolidi (ad es. troleandomicina, eritromicina, claritromicina), gli inibitori delle proteasi o della trascrittasi inversa dell'HIV (ad es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina), o gli antimicotici azolinici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo), deve essere evitato, poichè ciò può causare un'esposizione elevata a metilergometrina e quindi tossicità da ergot (vasospasmo ed ischemia delle estremità e di altri tessuti) (vedere paragrafo 4.5).

E' sconsigliato l'uso concomitante di Metilergometrina Maleato Pfizer con bromocriptina durante puerperio e con le prostaglandine (vedere paragrafo 4.5).

E' richiesta cautela nell'uso concomitante di Metilergometrina Maleato Pfizer con gli inibitori meno potenti del CYP3A4 (ad es. cimetidina, delavirdina, succo di pompelmo, quinupristina, dalfopristina) o con farmaci con effetti vasocostrittori/vasopressori come i triptani (agonisti del recettore 5HT1B/1D), i simpaticomimetici, o altri alcaloidi dell'ergot o i betabloccanti (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda di non utilizzare la soluzione se non è limpida e incolore.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli alcaloidi dell'ergot sono risultati essere inibitori del citocromo CYP3A.

Interazioni derivanti dall'uso concomitante non raccomandato

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di Metilergometrina Maleato Pfizer con potenti inibitori di CYP3A, come gli antibiotici macrolidi (es.: troleandomicina, eritromicina, claritromicina), gli inibitori dell'HIV proteasi o della transcriptasi inversa (es.: ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine), o gli antimicotici azolinici (es.: ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo), deve essere evitato, poiché ciò può causare un'esposizione elevata alla metilergometrina e quindi tossicità dell'ergot (vasospasmi ed ischemia delle estremità e di altri tessuti) (vedere paragrafo 4.4).

Bromocriptina

L'uso concomitante di bromocriptina e Metilergometrina Maleato Pfizer nel periodo del puerperio non è raccomandato poichè la metilergometrina può aumentare l'effetto vasocostrittore degli altri alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.4).

Prostaglandine

Le prostaglandine (ad es. sulprostone, dinoprostone, misoprostolo) facilitano la contrazione del miometrio, quindi Metilergometrina Maleato Pfizer può potenziare l'azione sull'utero delle prostaglandine e viceversa. L'uso concomitante con questi medicinali non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni da tenere in considerazione

Inibitori meno potenti del CYP3A4

E' richiesta cautela per l'uso concomitante di Metilergometrina Maleato Pfizer con gli inibitori meno potenti di CYP3A (ad es. cimetidina, delavirdina, succo di pompelmo, quinupristina, dalfopristina), poichè può produrre un'esposizione elevata alla metilergometrina.

Vasocostrittori, triptani, simpaticomimetici ed altri alcaloidi dell'ergot

E' richiesta cautela quando Metilergometrina Maleato Pfizer viene contemporaneamente utilizzata con altri vasocostrittori o altri alcaloidi dell'ergot. La metilergometrina può aumentare gli effetti vasocostrittori/vasopressori di altri farmaci come i triptani (agonisti del recettore 5HT_{1B/1D}), simpaticomimetici (compresi quelli presenti negli anestetici locali) o altri alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.4).

Betabloccanti

E' richiesta cautela quando Metilergometrina Maleato Pfizer viene utilizzato contemporaneamente ai betabloccanti. La somministrazione concomitante di betabloccanti può potenziare l'azione vasocostrittiva degli alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.4).

Anestetici

Gli anestetici come alotano e metossiflurano possono ridurre la potenza ossitocica di Metilergometrina Maleato Pfizer (vedere paragrafo 4.2).

Induttori del CYP3A4

E' probabile che i farmaci induttori potenti del CYP3A4 (ad es. nevirapina, rifampicina) riducano l'azione farmacologica di Metilergometrina Maleato Pfizer.

Gliceriltrinitrato ed altri farmaci antianginosi

La metilergometrina produce vasocostrizione e può presumibilmente ridurre l'effetto del gliceriltrinitrato e di altri farmaci antianginosi.

Non sono note interazioni con la somministrazione contemporanea di Metilergometrina Maleato Pfizer ed ossitocina. Per la prevenzione ed il trattamento dell'emorragia uterina mediante iniezione intramuscolare, può risultare vantaggiosa l'associazione dei due principi attivi uterotonici in quanto l'ossitocina presenta un periodo di latenza molto breve, mentre Metilergometrina Maleato Pfizer possiede una durata d'azione prolungata.

Anestetici come alotano e metossiflurano possono ridurre la potenza ossitocica di Metilergometrina Maleato Pfizer.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Metilergometrina Maleato Pfizer durante la gravidanza è controindicato a causa della sua potente attività uterotonica (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

E' stato riportato che metilergometrina riduce la secrezione latte e che è escreto nel latte materno (vedere paragrafi 5.1 - 5.2). Sono stati segnalati casi isolati di intossicazione in neonati allattati al seno le cui madri avevano assunto il farmaco per diversi giorni. Si sono osservati (e sono scomparsi poi con l'interruzione del trattamento) uno o più dei seguenti sintomi: aumento della pressione arteriosa, bradicardia o tachicardia, vomito, diarrea, agitazione, convulsioni cloniche.

In vista di possibili effetti indesiderati per il bambino e della riduzione della produzione di latte, si sconsiglia l'uso di Metilergometrina Maleato Pfizer durante l'allattamento.

Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con Metilergometrina Maleato Pfizer e per almeno 12 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose. Il latte secreto durante questo periodo deve essere eliminato (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità anche alla luce delle indicazioni correnti del prodotto.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La metilergometrina può causare vertigini e convulsioni. Pertanto, è necessaria particolare attenzione in caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati (tabella 1) sono elencati secondo la Classe Sistemica Organica MedDRA. Nell'ambito di ogni classe, le possibili reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza e nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, sono elencate in ordine decrescente di gravità:

Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Disturbi del sistema immunitario

Molto Raro Reazioni anafilattiche

Disturbi psichiatrici

Molto raro Allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune Cefalea

Non comune Vertigini, convulsioni

Frequenza non nota

Accidenti cerebrovascolari, parestesia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro Tinnito

Patologie cardiache

Non comune Dolore toracico

Raro Bradicardia, tachicardia, palpitazioni

Molto raro Infarto miocardico, spasmo coronarico

Frequenza non nota

Fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, angina pectoris, blocco atrioventricolare

Patologie vascolari

Comune Ipertensione

Non comune Ipotensione

Raro Vasocostrizione, vasospasmo, spasmo arterioso (periferico)

Molto raro Tromboflebite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro Congestione nasale

Patologie gastrointestinali

Non comune Vomito, nausea
Molto raro Diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune Eruzioni cutanee
Non comune Iperidrosi

Patologie del sistema muscolo scheletrico e tessuto connettivo

Molto raro Spasmi muscolari

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Comune Dolore addominale (causato dalle
contrazioni uterine)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi: nausea; vomito; ipertensione o ipotensione; intorpidimento, formicolii e dolore alle estremità; depressione respiratoria; convulsioni; coma.

Trattamento: eliminazione del farmaco ingerito per via orale mediante somministrazione di alte dosi di carbone attivo.

Il trattamento sintomatico prevede un attento monitoraggio degli apparati cardiovascolare e respiratorio. Se si richiedesse sedazione, si possono utilizzare le benzodiazepine. In caso di arteriospasma, deve essere somministrato un vasodilatatore, ad esempio il nitroprussiato di sodio, la fentolamina o la diidralazina. In caso di costrizione coronarica, si deve effettuare un idoneo trattamento con antianginosi (es. nitrati).

Errori terapeutici

E' stata riportata la somministrazione accidentale a neonati. In questi casi di sovradosaggio accidentale nel neonato, sono stati riferiti sintomi come insufficienza respiratoria, convulsioni,

cianosi e oliguria. Il trattamento deve essere sintomatico; in casi gravi sono stati necessari supporto respiratorio e cardiovascolare. In assenza di trattamento adeguato, sono stati riportati casi fatali (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oitocici – Alcaloidi della segale cornuta

Codice ATC: G02AB01.

Meccanismo d'azione

La metilergometrina, un derivato semisintetico dell'alcaloide naturale ergometrina, è un potente e specifico agente uterotonico.

Esso agisce direttamente sulla muscolatura liscia dell'utero aumentandone il tono basale, la frequenza e l'ampiezza delle contrazioni ritmiche. I suoi effetti sul sistema nervoso centrale e sull'apparato cardiovascolare sono meno pronunciati rispetto ad altri alcaloidi dell'ergot.

Farmacodinamica

L'effetto ossitocico potente e selettivo della metilergometrina deriva dal suo specifico meccanismo d'azione come agonista parziale e antagonista dei recettori serotoninergici, dopaminergici e α -adrenergici. Tuttavia questo non preclude completamente la possibilità di complicazioni dovute a vasocostrizione (vedere 4.8).

Per la prevenzione ed il trattamento dell'emorragia uterina mediante iniezione i.m., può essere considerata l'associazione di Metilergometrina Maleato Pfizer e ossitocina, poichè l'ossitocina presenta un periodo di latenza molto breve, mentre la metilergometrina possiede una durata d'azione prolungata.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'azione della metilergometrina maleato si esplica entro 30-60 secondi dall'iniezione endovenosa, dopo 2-5 minuti dall'iniezione intramuscolare, e dopo 5-10 minuti dalla somministrazione orale, e la sua durata è di 4-6 ore.

Assorbimento: studi condotti su donne volontarie sane a digiuno hanno dimostrato che l'assorbimento orale di una compressa da 0,2 mg è piuttosto rapido, con un picco di concentrazione plasmatica media (C_{max}) di 3243 ± 1308 pg/ml osservato a $1,12 \pm 0,82$ ore (t_{max}). Dopo un'iniezione intramuscolare di 0,2 mg, la C_{max} è di 5918 ± 1952 pg/ml e il t_{max} è di $0,41 \pm 0,21$ ore.

La biodisponibilità delle compresse è equivalente a quella della soluzione iniettabile, somministrata per via orale, ed è dose-dipendente dopo somministrazione di 0,1, 0,2 e 0,4 mg.

Dopo iniezione per via intramuscolare l'assorbimento è del 25% maggiore rispetto alla somministrazione per via orale. In pazienti in post-partum sottoposte a terapia continua con metilergometrina maleato compresse, si è osservato un assorbimento gastrointestinale ritardato (t_{max} di circa 3 ore).

Distribuzione: in seguito a somministrazione per via endovenosa, la metilergometrina si distribuisce rapidamente dal plasma ai tessuti periferici entro 2-3 minuti o anche meno. In donne volontarie sane il volume di distribuzione è di $56,1 \pm 17,0$ litri. Non è noto se il farmaco attraversi la barriera ematoencefalica.

Biotrasformazione: la metilergometrina è metabolizzata soprattutto nel fegato. La via metabolica non è stata studiata nell'uomo. Studi *in vitro* hanno mostrato la N-demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenilico.

Eliminazione: in donne volontarie sane la clearance plasmatica, in seguito a somministrazione orale, è di $14,4 \pm 4,5$ litri/ora e l'emivita media di eliminazione è di $3,29 \pm 1,31$ ore. Uno studio in volontari maschi ha mostrato che solo il 3% della dose orale viene eliminata come farmaco immodificato nelle urine. Il prodotto è eliminato soprattutto con la bile nelle feci.

La metilergometrina viene escreta anche nel latte materno. Dopo 1 ora dalla somministrazione di una dose singola di 250 microgrammi di metilergometrina, il rapporto di concentrazioni latte/plasma era $0,18 \pm 0,03$.

L'emivita della metilergometrina nel latte riportata è $2,3 \pm 0,3$ h.

Studi di biodisponibilità/bioequivalenza:

La biodisponibilità della compressa è risultata equivalente a quella della soluzione i.m. somministrata per via orale e proporzionale alla dose.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale genotossico della metilergometrina non è stato determinato. Non ci sono studi disponibili che abbiano valutato il potenziale carcinogenico della metilergometrina. Non sono stati eseguiti studi standard sulla fertilità e sulla tossicità riproduttiva con metilergometrina negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Sodio cloruro, acido maleico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Nessuna.

6.3. Periodo di validità

A confezionamento integro: 2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C) nel contenitore originale. Non congelare. Proteggere dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro scuro, neutro da 1 ml di capacità.

Confezione: 10 fiale da 0,2 mg/1 ml

6.6. Istruzioni per l'uso

La fiala è a prerottura: non occorre limetta.

Si raccomanda di non utilizzare la soluzione se non è limpida e incolore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

A.I.C. n° 032811010

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 6 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 6 marzo 2015

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO: 17 ottobre 2017

Agenzia Italiana del Farmaco