



ERGOMETRIN[®]
(maleato de metilergometrina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

0,2 mg/mL

ERGOMETRIN[®]

maleato de metilergometrina



Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 0,2 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO SUBCUTÂNEO/INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR (SC/IV/IM)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

maleato de metilergometrina:0,2 mg

Veículo: álcool etílico, ácido tartárico, glicerol, ácido maleico 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 loquiometria e da hemorragia puerperal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Num estudo randomizado, duplo-cego, ativo-controlado, com 1.574 parturientes o uso de maleato de metilergometrina 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 maleato de metilergometrina + 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); maleato de metilergometrina IV em bolo no final do 2º estágio do trabalho de parto (n = 70); maleato de metilergometrina IV em infusão contínua no final do 2º estágio do trabalho de parto (n = 79); e maleato de metilergometrina 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 maleato de metilergometrina 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 Bibliográficas:

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 (ver item “9. Reações adversas”).

Propriedades farmacocinéticas

O início da ação de ERGOMETRIN ocorre dentro de 30 a 60 segundos após injeção intravenosa e de 2 a 5 minutos após injeção intramuscular, 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 maleato de metilergometrina foi rápida, atingindo uma concentração máxima plasmática (C_{\max}) de $3,243 \pm 1,308$ picograma/mL em um tempo de $1,12 \pm 0,82$ horas (t_{\max}). Para uma injeção de 0,2 mg por via intramuscular, observam-se os seguintes valores: C_{\max} de $5,918 \pm 1,952$ picograma/mL e t_{\max} de $0,41 \pm 0,21$ hora.

Distribuição

Após injeção IV, 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* (de puração) 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 maleato de metilergometrina. 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 (ERGOMETRIN não deve ser utilizado na indução ou na potencialização do trabalho de parto); hipertensão grave, pré-eclâmpsia e eclâmpsia; doença vascular oclusiva (inclusive cardiopatia isquêmica); sépsis e hipersensibilidade conhecida a metilergometrina, ou outro alcaloide do *ergot* ou a qualquer outro componente da formulação.

ERGOMETRIN não deve ser utilizado para indução ou potencialização do trabalho de parto.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Recomendações gerais na administração

Quando a apresentação é pélvica ou em outros casos de apresentações anormais, ERGOMETRIN 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 (ERGOMETRIN 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 metilergometrina induzida por vasoespasmo (ver item "9. 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. Além disso, tem sido relatada encefalopatia em lactentes que apresentaram sinais e sintomas, tais como irritabilidade, agitação e letargia. O tratamento deve ser sintomático, nos casos mais graves suporte respiratório e cardiovascular foi necessário. Casos fatais foram relatados na ausência de tratamento adequado (ver item "10. Superdose").

Gravidez

O uso de ERGOMETRIN na gravidez é contraindicado devido à 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 maleato de metilergometrina pode reduzir a secreção de leite, bem como ser excretado no leite materno (ver "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas"). 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 ERGOMETRIN durante a lactação. Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com ERGOMETRIN 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

A 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 ERGOMETRIN.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alcaloides do *ergot* são substratos do CYP3A.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

- Inibidores do CYP3A4

O uso concomitante de ERGOMETRIN 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* (vasoespasmo e isquemia das extremidades e outros tecidos).

- bromocriptina

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

- Prostaglandinas

Prostaglandinas (por exemplo, sulprostone, dinoprostona, misoprostol) facilitam a contração do miométrio, portanto, ERGOMETRIN 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 ERGOMETRIN concomitantemente com inibidores menos potentes do CYP3A, uma vez que isto pode resultar na exposição aumentada 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 ERGOMETRIN for utilizado simultaneamente a outros vasoconstritores ou outros alcaloides do *ergot*. A 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 ERGOMETRIN 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 ERGOMETRIN (ver item 8. "Posologia e modo de usar").

- Indutores do CYP3A4

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

- trinitrato de glicerina e outras drogas antianginosas

A metilergometrina induz vasoconstrição e pode reduzir o efeito do trinitrato de glicerina e outras drogas antianginosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas visíveis.

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 (IM) é a via de administração recomendada. Quando administrada por via intravenosa (IV), a dose deve ser administrada lentamente durante um período não inferior a 60 segundos (ver item "5. Advertências e precauções").

A dose recomendada de ERGOMETRIN 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 ERGOMETRIN, 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 (IM) é a via de administração recomendada. Quando administrada por via intravenosa (IV), a dose deve ser administrada lentamente durante um período não inferior a 60 segundos (ver item "5. precauções e Advertências").

A dose recomendada de ERGOMETRIN 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, até 5 doses dentro de 24 horas.

Tratamento de subinvolução, loquiometria e hemorragia puerperal

A dose recomendada de ERGOMETRIN é: 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 (ver item "5. Precauções e advertências").

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 perinatais

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 maleato de metilergometrina 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE**Sintomas**

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

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 sobre como proceder.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0126

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100

CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/02/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a 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
02/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO (VOCABULÁRIO CONTROLADO) DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
10/08/2021	3130826/21-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
06/08/2021	3071511/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
16/05/2016	1758762/16-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
11/02/2016	1256978/16-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
21/07/2015	0642496/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

21/07/2015	0642392/15-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
12/07/2013	0565461/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML