

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METHERGİN draje

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Metilergometrin hidrojen maleat 0.125 mg

Yardımcı maddeler:

METHERGİN drajeler 40.925 mg laktoz içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Draje

Kahverengi, yuvarlak, bikonveks drajeler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Düşük, sezaryen ameliyatı ve doğum sonrasında uterus atonisine veya subinvolüsyonuna bağlı uterus kanamasının önlenmesi ve tedavisinde,
- Tam bir obstetrik gözetim altındayken ön-omuzun çıkışını takiben doğumun ikinci evresinde,
- Tamamlanmamış düşükte, uterus içeriğinin dışarı atılmasını çabuklaştırmada, löşi retansiyonunda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Subinvolüsyon, löşi retansiyonu, doğum ve düşük sonrası uterus kanamaları: METHERGİN'in tavsiye edilen dozu oral olarak, gerekirse günde 3 defaya kadar 1-2 draje (0.125 mg ile 0.25 mg) ve genellikle 5 güne kadar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği bulunması durumunda dikkatli kullanılmalıdır (bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik;
- Doğumun ilk evresi, doğumun ikinci evresinde ön omuzun görünmesinden önce (METHERGİN doğum indüksiyonu ya da hızlandırılması için kullanılamaz);
- Ciddi hipertansiyon;

- Pre-eklampsia ve eklampsia;
- Oklüzif vasküler hastalıklar (iskemik kalp hastalığı dahil);
- Sepsis;
- Ergot alkaloidlerine veya formülasyondaki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel uygulama önerileri:

METHERGİN, makat gelişimi ve diğer anormal prezantasyonlarda bebeğin doğumu tamamlanmadan ve çoklu doğumda son bebek doğumu gerçekleşmeden önce verilmemelidir.

Doğumun üçüncü evresindeki her türlü girişim doğum uzmanı gözetiminde gerçekleştirilmelidir.

Hipertansiyon ve hepatik ya da renal fonksiyon bozukluğu:

Hafif veya orta dereceli hipertansiyonda (ağır hipertansiyonda kontrendikedir), karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Koroner arter hastalığı:

Koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı açısından risk faktörlerine sahip (örn., sigara kullanma, obezite, diyabet, yüksek kolesterol) hastalar, metilergometrin ile indüklenen vazospazm ile ilişkili miyokard iskemisi ve enfarktüsü gelişimine daha duyarlı olabilir (bkz., Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

İlaç kullanım hataları:

Yenidoğan bebeklerde kaza sonucu uygulamalar ve doz aşımına bağlı, solunum depresyonu, konvülsiyonlar, siyanoz, oligüri gibi semptomlar bildirilmiştir. Tedavi semptomatik olmalıdır; şiddetli vakalarda solunum desteği ve kardiyovasküler destek gerekmiştir. Yeterli tedavi yokluğunda ölümcül vakalar bildirilmiştir (bkz., Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Etkileşimler:

Ergot alkaloidleri sitokrom p450 (CYP)3A4 substratlarıdır. METHERGİN' in, makrolid antibiyotikler (örn., troleandomisin, eritromisin, klaritromisin), HIV proteaz veya ters transkriptaz inhibitörleri (örn., ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdin) veya azol anti-fungalleri (örn., ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol) gibi potent CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımından, metilergometrine artmış maruziyet ve ergot toksisitesi ile sonuçlanabileceğinden (ekstremiteler ve diğer dokularda vazospazm ve iske mi) kaçınılmalıdır (bkz., Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Lohusalık döneminde METHERGİN'in bromokriptin veya prostaglandinlerle eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz., Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

METHERGİN daha az potent CYP3A4 inhibitörleri (örn., simetidin, delavirdin, greyfurt suyu, kinupristin, dalfopristin) veya vazokonstriktör/vazopressör etkileri olan triptanlar

(5HT_{1B/1D} reseptör agonistleri), sempatomimetikler, diğer ergot alkaloidleri veya beta-blokerler gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkat gösterilmelidir (bkz., Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

METHERGİN drajeler laktoz içermektedir. Bu nedenle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu ya da ciddi laktoz yetersizliği problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ergot alkaloidleri CYP3A4 substratlarıdır.

Eşzamanlı kullanımın önerilmediği durumlar CYP3A4 inhibitörleri

Metilergometrin ve ergot zehirlenmesine (vazospazm ve ekstremiteler ve diğer dokularda iskemi) neden olabileceğinden, METHERGİN'in makrolid antibiyotikler (örn. troleandomisin, eritromisin, klaritromisin), HIV proteaz veya revers transkriptaz inhibitörleri (örn. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine) veya azol antifungaller (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol) gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz., Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bromokriptin

Lohusalık döneminde bromokriptin ile METHERGİN'in birlikte uygulanması, metilergometrin diğer ergot alkaloidlerin vazokonstriktör etkisini artırabileceğinden önerilmemektedir (bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Prostaglandinler

Prostaglandinler (örn., sulproston, dinoprost, mizoprostol) miyometriyumun kasılmasını kolaylaştırır. METHERGİN prostaglandinlerin uterus üzerindeki etkisini artırabilir ve tam tersi durum da görülebilir. Bu ilaçların eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Dikkate alınması gereken etkileşimler

Daha az potent CYP3A4 inhibitörleri

METHERGİN, daha az güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle beraber kullanıldığında, metilergometrine artmış maruziyetle sonuçlanabileceğinden (örn., simetidin, delavirdin, greyfurt suyu, kinupristin, dalfopristin) dikkat gösterilmelidir.

Vazokonstriktörler, triptanlar, sempatomimetikler ve diğer ergot alkaloidleri

METHERGİN, diğer vazokonstriktörler veya diğer ergot alkaloidleri ile beraber kullanılırken dikkat edilmelidir. METHERGİN, triptanlar (5HT_{1B/1D} reseptör agonistleri), sempatomimetikler (lokal anesteziyeler dahil) veya diğer ergot alkaloidleri gibi diğer ilaçların vazokonstriktör/vazopresör etkilerini artırabilir (bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Beta-blokerler

METHERGİN beta-blokerleri ile eşzamanlı olarak kullanılırken dikkat gösterilmelidir. Beta-blokerler ile eşzamanlı uygulama ergot alkaloidlerin vazokonstriktif etkisini artırabilir (bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Anestetikler

Halotan ve metoksifluran gibi anestezikler METHERGİN'in oksitosik potansiyelini azaltabilir. (bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

CYP3A4 indükleyicileri

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri olan ilaçların (örn., nevirapin, rifampisin) METHERGİN'in farmakolojik etkisini azaltması olasıdır.

Gliseril trinitrat ve diğer antianjinal ilaçlar

Metilergometrinin vazokonstriksiyon sağlayarak gliseril trinitrat ve diğer antianjinal ilaçların etkisini azaltması beklenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek/karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrollü klinik çalışmalar yürütülmemiştir, ancak METHERGİN'nin farmakokinetik/farmokodinamik profiline dayalı olarak bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyon varlığında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Geçerli değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Geçerli değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel Tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

METHERGİN doğumun üçüncü evresinin etkin kontrolüne yöneliktir (plasentanın ayrılmasının sağlanmasına ve kan kaybının azaltılmasına yardımcı olarak) [bkz., Bölüm 4.1. Terapötik endikasyonlar]

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalı, eğer hamile kalmaya karar verirlerse hekimlerine danışmalıdır. METHERGİN'in doğum kontrol yöntemleri ile bilinen bir etkileşimine ilişkin bilgi yoktur.

Gebelik dönemi

Gebelik, embriyonel / fetal gelişim, doğum / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere deneysel hayvan çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

METHERGİN'in, güçlü uterotonik etkisi nedeni ile, gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

METHERGİN'in anne sütü salgısını azalttığı ve anne sütüne geçtiği (bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler) bildirilmiştir. Emziren kadınların ilacı bir kaç gün kullanması ile emziren bebeklerde zehirlenme görüldüğüne dair izole bildirimler vardır. Bu bebeklerde kan basıncı yükselmesi, bradikardi veya taşikardi, kusma, ishal, huzursuzluk, konvülsiyon semptomlarından biri ya da birkaçı gözlemlenmiş ve ilacın kesilmesi ile ortadan kalkmıştır. Çocuğa yan etki olasılığı ve süt salgısının azalması nedeni ile METHERGİN'in emzirme sırasında kullanımı önerilmez. Kadınlar METHERGİN ile tedavi sırasında ve son dozun uygulanmasını takiben en azından 12 saat boyunca emzirmemelidir. Bu periyot sırasında salgılanan süt atılmalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

METHERGİN'in fertilite üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Metilergometrin ile fertilite ve üreme toksisitesi üzerine standart hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Potent uterotonik aktiviteye sahip olduğundan gebelikte METHERGİN kullanımı kontrendikedir. Bu nedenle gebelik sırasında METHERGİN kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Metilergometrin baş dönmesine ve konvülsiyonlara neden olabilir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde; advers reaksiyonlardan en sık olanı ilk yazılacak şekilde, sıklığa göre sıralanmıştır. Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddiyetlerine göre sıralanmıştır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için tekabül eden sıklık kategorisi, şu dönüşümü temel almaktadır (CIOMS III): çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik hissi (baş dönmesi) ve konvülsiyonlar

Çok seyrek: Halüsinasyonlar

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Seyrek: Bradikardi, taşikardi, çarpıntılar

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, koroner arteriospazm

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Seyrek: Vazokonstriksiyon, vazospazm, arteriyel spazm

Çok seyrek: Tromboflebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Nazal konjestiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kusma, Bulantı

Çok seyrek: Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüleri

Yaygın olmayan: Terleme artışı

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas spazmları

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı (uterus kasılmaları sonucunda)

Pazarlama sonrası spontan raporlar ve literatür vakalarından advers ilaç reaksiyonları (sıklığı bilinmeyen)

METHERGİN ile pazarlama sonrası deneyimden spontan vaka raporları ve literatür vakaları aracılığıyla aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları alınmıştır. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün değildir, bu nedenle bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'da sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre sunulmaktadır.

Sinir sistemi hastalıkları

Serebrovasküler olay, parestezi.

Kardiyak hastalıklar

Ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, angina pectoris, atriyoventriküler blok.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Bulantı, kusma; hipertansiyon ya da hipotansiyon; ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma ve ağrı (iskemi nedeniyle), solunum depresyonu; konvülsiyonlar, koma.

Tedavi

Yüksek dozda aktif kömür uygulanarak oral olarak alınan ilacın atılması sağlanır.

Kardiyovasküler ve solunum sistemleri yakından izlenerek semptomatik tedavi uygulanır.

Sedasyon gerekmesi halinde benzodiazepinler uygulanabilir.

Ciddi arteriyospazm durumunda sodyum nitroprussid, fentolamin ya da dihidralazin gibi vazodilatörler uygulanmalıdır. Koroner konstriksiyon durumunda uygun antianginal (örn. nitratlar) tedavi uygulanmalıdır.

İlaç kullanım hataları

Yenidoğan bebeklerde kaza sonucu uygulamalar ve doz aşımına bağlı solunum depresyonu, konvülsiyonlar, siyanoz, oligüri gibi semptomlar bildirilmiştir. Tedavi semptomatik olmalıdır; şiddetli vakalarda solunum desteği ve kardiyovasküler destek gerekmiştir. Yeterli tedavi yokluğunda ölümcül vakalar bildirilmiştir (bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oksitosikler (Ergot Alkaloidleri)

ATC kodu: G02AB01

Doğal bir alkaloid olan ergometrinin yarı sentetik türevidir olan metilergometrin güçlü ve spesifik bir uterotoniktir. Uterusun düz kasına doğrudan etki ederek bazal tonusu, ritmik kasılmaların sıklık ve şiddetini artırır. Diğer ergot alkaloidleri ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin daha zayıf olduğu görülür. Metilergometrinin güçlü ve seçici oksitosik etkisi serotoninerjik, dopaminerjik ve α -adreninerjik reseptörlere kısmi agonist ve antagonist spesifik etki sonucudur. Bununla beraber, vazokonstriktör komplikasyon olasılığı tamamen dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

5.2. Farmakokinetik özellikler

METHERGİN'in etkisi oral uygulamadan 5-10 dakika sonra başlar ve 4-6 saat sürer.

Emilim:

Sağlıklı, aç kadın gönüllülerde yapılan çalışmalar 0.2 mg METHERGİN tabletin oral emiliminin oldukça hızlı ve ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 3243 ± 1308 pg/ml ulaşma süresinin 1.12 ± 0.82 saat (t_{maks}) olduğunu göstermiştir. Tablet biyoyararlanımı oral uygulanan *i.m.* solüsyon ile aynı ve 0.1, 0.2 ve 0.4 mg uygulanmasında doz ile orantılı idi. METHERGİN tablet ile süren tedavide, doğum sonrası kadınlarda gastrointestinal emilimin geciktiği (t_{maks} yaklaşık 3 saat) gözlemlenmiştir.

Dağılım:

Sağlıklı kadın gönüllülerde dağılım hacmi 56.1 ± 17.0 l/kg dır. İlacın kan-beyin engelini alıp aşmadığı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Metergometrin başlıca karaciğerde metabolize olur. İnsandaki metabolik yolak araştırılmamıştır. *In vitro* çalışmalarda fenil halkasının N-demetilasyon ve hidroksilasyona uğradığını gösterilmiştir.

Eliminasyon:

Sağlıklı kadın gönüllülerde, oral uygulamayı takiben, plazmadan klerens saatte 14.4 ± 4.5 litre, ortalama eliminasyon yarılanma-ömrü 3.29 ± 1.31 saattir. Erkek gönüllülerde

yapılan bir çalışmada oral dozun sadece %3'ünün ana ilaç olarak idrarla atıldığı gösterilmiştir. İlaç başlıca safra ile dışkıdan atılır. Metilergometrin aynı zamanda anne sütüyle de atılır. 250 mikrogram metilergometrin tekli oral uygulamasından 1 saat sonra, süt / plazma konsantrasyon oranı 0.18 ± 0.03 'dür. Metilergometrinin sütteki yarılanma ömrünün 2.3 ± 0.3 saat olduğu bildirilmiştir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Tabletin biyoyararlanımı oral yolla verilen *i.m.* çözeltininkine eşdeğer olup, 0.1, 0.2 ve 0.4 mg'lık uygulamayı takiben dozla orantılıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Metilergometrinin genotoksik potansiyeli belirlenmemiştir. Metilergometrinin karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır. Metilergometrin ile fertilite ve üreme toksisitesi üzerine standart hayvan çalışmaları yürütülmemiştir.

Tek oral uygulama sonrası saptanan LD₅₀ değerleri, fare ve sıçanda, 140 ve 93 mg/kg idi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek:

Maleik asit
Stearik asit
Jelatin
Talk
Mısır nişastası
Laktoz

Kaplama:

Kırmızı demir oksit (E172)
Kolloidal silika susuz
Akasya kurutma spreyi
Talk
Sukroz

Parlatma:

Setilpalmitat atomize
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PVC/PVDC blister

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

183/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 29 Temmuz 1997

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

04.10.2013