

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метергин 0,2 mg/ml инжекционен разтвор
Methergin 0,2 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество е метилергометрин хидроген малеат (methylergometrine hydrogen maleate).
1 ml съдържа 0,2 mg метилергометрин хидроген малеат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Активно водене на третата фаза на раждането (като средство, стимулиращо отделянето на плацентата и намаляване на кръвозагубата).

Лечение атония на матката и контролиране на кръвотечението по време на и след третата фаза на раждането, при цезарово сечение или след аборт.

Лечение на непълно възстановяване размера на матката, лохиометра и кръвотечение след раждане.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Активно водене на третата фаза на раждането

Интрамускулното инжектиране (i.m.) е препоръчителният начин на приложение. При интравенозно приложение (i.v.), дозата трябва да се прилага бавно в продължение на не повече от 60 секунди (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Препоръчителната дозировка Метергин е 1 ml (0,2 mg) i.m. или 0,5 до 1 ml (0,1 до 0,2 mg) бавно интравенозно приложение след израждане раменете на бебето или най-късно веднага след раждането му. Експулсирането на плацентата от първата силна контракция след приложение на Метергин, обикновено трябва да се направи ръчно чрез прилагане натиск на фундуса.

При раждане под пълна анестезия, препоръчаната доза е 1 ml (0,2 mg) чрез бавно интравенозно инжектиране.

Лечение атония на матката и контрол на кръвотечението

Интрамускулното инжектиране (i.m.) е препоръчителният начин на приложение. При интравенозно приложение (i.v.), дозата трябва да се прилага бавно в продължение на не повече от 60 секунди (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Препоръчителната дозировка Метергин е 1 ml (0,2 mg) приложен интрамускулно или 0,5 до 1 ml (0,1 до 0,2 mg) бавно интравенозно. При необходимост дозата може да бъде повторена след 2-4 часа, но до 5 дози за интервал от 24 часа.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕ.	
Кратка характеристика на продукта - Приложение	
Към Рег. №	20090399
Разрешение №	16 (КА) ЛР- 61533
Одобрение №	31-01-2023



Лечение на непълно възстановяване размера на матката, лохиометра и кръвотечение след раждане

Препоръчителната дозировка Метергин е 0,5 до 1 ml (0,1 до 0,2 mg) подкожно или интрамускулно, до три пъти дневно, обикновено до 5 дни.

Специални групи пациенти

Бъбречна недостатъчност/ чернодробна недостатъчност

Необходимо е внимание при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Начин на приложение

Инжекционният разтвор се прилага интравенозно или интрамускулно.

4.3 Противопоказания

Метергин не трябва да се използва:

- при бременност;
- първата фаза на раждането; втора фаза на раждането преди показване на предната част на рамото (Метергин не трябва да се използва за предизвикване или усилване на родовата дейност);
- при свръхчувствителност към активното вещество метилергометрин, към други ергоалкалоиди и/или към някое от помощните вещества на Метергин;
- при хипертония;
- в послеродовия период след пре-еклампсия и еклампсия;
- при тежка чернодробна и бъбречна дисфункция;
- при исхемични съдови заболявания (включително исхемична болест на сърцето);
- при сепсис.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Основни препоръки за употреба

Метергин не трябва да се използва за предизвикване или усилване на родовата дейност. Може да се прилага само след раждането на плода, но не и в периода на разширение на цервикалния канал или в периода на изгонване. При многоплодна бременност Метергин може да се прилага само след като и последният плод е роден.

Активното водене на третата фаза на раждане налага акушерски контрол.

Интрамускулното инжектиране (i.m.) е препоръчителният начин на приложение. При интравенозно приложение (i.v.), дозата трябва да се прилага бавно в продължение на не повече от 60 секунди, като се проследява кръвното налягане.

Интра- и парентералното приложение трябва да се избягва.

Кърмене

Поради възможната поява на нежелани лекарствени реакции за детето и намаляване на кърмата, Метергин не се препоръчва по време на кърмене. По време на лечение с Метергин не трябва да се кърми, поне 12 часа след приема на последната доза. Отделената през този период кърма трябва да се изхвърли (виж т. 4.6 Бременност и кърмене).

Хипертония и нарушена чернодробна или бъбречна функция

Необходимо е повишено внимание при наличие на лека или умерена форма на хипертония (тежката хипертония е противопоказание) или нарушена чернодробна или бъбречна функция.

Исхемична болест на сърцето



Пациенти с исхемична болест на сърцето или с рискови фактори за исхемична болест (напр. пушене, затлъстяване, диабет, висок холестерол), може да са по-податливи към развитие на исхемия на миокарда и инфаркт, свързано с метилергометрин индуциран вазоспазъм (виж т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Грешки при лечение

Докладвани са случаи на погрешно приложение при новородени. При тези инцидентни случаи на предозиране при новородени, са докладвани симптоми на респираторна депресия, конвулсии, цианоза, олигурия. Освен това, се съобщава за енцефалопатия при кърмачета, с признаци и симптоми като раздразнителност, тревожност и сънливост. Лечението трябва да бъде симптоматично, а при по-сериозни случаи, трябва да се потърси помощ от респираторан и сърдечно-съдов специалист. Докладвани са фатални случаи поради липса на адекватно лечение (виж т. 4.9 Предозиране).

Взаимодействия

Ергоалкалоидите инхибитори са субстрати на CYP3A4. Трябва да се избягва едновременното приложение на Метергин с мощни CYP3A4 инхибитори, като макролидни антибиотици (напр. тролеандомицин, еритромицин, кларитромицин), HIV протеазни инхибитори или инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир, делавирдин) или азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол), тъй като това може да доведе до повишена експозиция на метилергометрин и ерготаминова токсичност (вазоспазъм и исхемия на крайниците и други тъкани), (виж т. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Не се препоръчва едновременното приложение на Метергин с бромокриптин или с простагландини в следродовия период (виж т. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Необходимо е повишено внимание при приложение на Метергин с лекарства с по-малко мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циметидин, делавирдин, сок от грейпфрут, квинупристин, далфопристин) или с лекарства, с вазоконстрикторни/ вазопресорни свойства, като триптани (5HT_{1B/1D} рецепторни агонисти), симпатикомиметици, други ерготаминови алкалоиди или бета-блокери.

Помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml (дневна доза), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ергоалкалоидите са субстрати на инхибитори на CYP3A4.

Взаимодействия в резултат на едновременна употреба, които не се препоръчват CYP3A4 инхибитори

Трябва да се избягва едновременната употреба на Метергин с мощни CYP3A4 инхибитори, като макролидни антибиотици (напр. тролеандомицин, еритромицин, кларитромицин), HIV протеазни инхибитори или инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир, делавирдин), или антимикотични лекарствени продукти с азолова структура (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол), тъй като това може да доведе до повишена експозиция на метилергометрин и ерготаминова токсичност (вазоспазъм и исхемия на крайниците и други тъкани), (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Бромокриптин

Не се препоръчва едновременното приложение на бромокриптин и Метергин в пуерпериума, тъй като метилергометрин може да засили вазоконстрикторния ефект на други ерготаминови алкалоиди (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Простагландини

Простагландините (като сулпростон, динопростон, мизопростол) улесняват свиването на миометриума следователно, Метергин може да потенцира маточното действие на простагландините и обратно. Едновременното приложение с такива лекарства не се препоръчва (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Взаимодействията могат да се определят, като:

По-малко мощни СYP3A4 инхибитори

Препоръчва се повишено внимание при съвместна употреба на Метергин с по-малко мощни СYP3A4 инхибитори, тъй като това може да доведе до повишена експозиция на метилергометрин (напр. циметидин, делавирдин, сок от грейпфрут, куинупристин, далфопристин).

Вазоконстриктори, триптани, симпатомиметици и други ергоалкалоиди

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на Метергин с други вазоконстриктори или други ерготаминови алкалоиди. Метилергометрин може да усилва вазоконстрикторните/вазопресорни ефекти на други лекарства като триптани (5HT_{1B/1D} рецепторни агонисти), симпатомиметици (включително тези в локалните анестетици) или други ергоалкалоиди (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Бета-блокери

Необходимо е внимание при едновременно приложение на Метергин с бета-блокери. Едновременното приложение с бета-блокери може да засили вазоконстрикторното действие на ергоалкалоидите (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Анестетици

Анестетици като халотан и метоксифлуран могат да намалят окситоциновия потенциал на Метергин (виж т. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Индуктори на СYP3A4

Лекарства (напр. невирапин, рифампицин), които са силни индуктори на СYP3A4 могат да намалят фармакологичното действие на Метергин.

Нитроглицерин и други антиангинозни лекарства

Метилергометрин предизвиква вазоконстрикция и може да намали ефекта на нитроглицерин и другите антиангинозни лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Неприложимо поради терапевтичните индикации на Метергин.

Бременност

Метергин не трябва да се прилага по време на бременност, защото той потенцира утеротоничната активност.

Кърмене

Има съобщения, че Метергин намалява секрецията на кърма и се екскретира с кърмата (виж точка 5.2). Има изолирани публикации за интоксикация на кърмачета, чиито майки са получавали Метергин по време на кърмене. Лекарството в продължение на няколко дни. Наблюдавани са били един или повече от следните симптоми:



симптоми (отзвучаващи след преустановяване на терапията): повишено кръвно налягане, брадикардия или тахикардия, повръщане, диария, неспокойствие и конвулсии.

С оглед на възможните нежелани ефекти за детето и намаляването на кърмата, Метергин не се препоръчва за употреба по време на кърмене. По време на лечение с Метергин жените не трябва да кърмят, както и най-малко 12 часа след приема на последната доза. Отделената през този период кърма трябва да се изхвърли (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Фертилитет

Неприложимо поради терапевтичните индикации на Метергин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Methylergometrine може да предизвика замаяност и конвулсии. Ето защо е необходимо да се внимава при шофиране или работа с машини, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции (табл. 1) са изброени съгласно MedDRA по системно-органни класове. Във всеки системно-органен клас нежеланите реакции са подредени според честотата, като се започва с най-честите. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение, категориите честоти за всяка нежелана реакция се определят съгласно следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$).

Нарушения на имунната система	
Много редки:	Анафилактични реакции
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, гърчове
Много редки:	Халюцинации
Нарушения на ухото и лабиринта	
Много редки:	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Гръдна болка
Редки:	Палпитации, тахикардия, брадикардия
Много редки:	Инфаркт на миокарда, коронарен вазоспазъм
Съдови нарушения	
Чести:	Хипертония
Нечести:	Хипотония
Редки:	вазоконстрикция, вазоспазъм артериален спазъм
Много редки:	Тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки:	Назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести:	Гадене, повръщане
Много редки:	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Кожни ерупции
Нечести:	Прекомерно потене
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много редки:	Мускулни спазми
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	



Чести:	Коремна болка (причинена от маточни контракции), намаляване на кърмата
--------	---

Нежелани лекарствени реакции от постмаркетингови спонтанни съобщения и литературни източници (с неизвестна честота)

Следващите нежелани реакции произхождат от постмаркетинговия опит с Метергин, получени от спонтанни съобщения и литературни източници. Тъй като съобщенията са от популация с неопределена големина е невъзможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота и поради тази причина се класифицира като “с неизвестна честота”. Нежеланите лекарствени реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органи класове, изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушение на нервната система

Цереброваскуларен инцидент, парестезия.

Сърдечни нарушения

Камерно мъждене, камерна тахикардия, ангина пекторис, атриовентрикуларен блок.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми при предозиране

Гадене, повръщане, хипертония или хипотония, скованост, изтръпване и болки в крайниците; потискане на дишането; гърчове; кома.

Лечение

Отстраняване на перорално приетото лекарство чрез прилагане на високи дози активен въглен.

Симптоматично лечение при стриктно проследяване на дейността на сърдечносъдовата и дихателната система.

При необходимост от седация, може да се приложат бензодиазепини.

В случай на тежък артериален спазъм трябва да се прилагат вазодилатори, като например натриев нитропрусид, фентоламин или дихидралазин. В случай на коронарна констрикция трябва да се осигури адекватно антистенокардно лечение (напр. нитрати).

Грешки при лечение

Докладвани са случаи на инцидентно приложение при новородени. При тези инцидентни случаи на предозиране на новородени са докладвани симптоми на респираторна депресия, конвулсии, цианоза, олигурия. Лечението трябва да бъде симптоматично, а при тежки случаи, трябва да се потърси респираторна и сърдечно-съдова помощ. Докладвани са фатални случаи при липса на адекватно лечение (виж т.4.4 Специални предупреждения и мерки при употреба)..



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: окситоцини, АТС код: G02AB01.

Механизъм на действие

Метилергометрин, полусинтетично производно на естествения алкалоид ергометрин е мощен и специфичен утеротоничен лекарствен продукт. Той действа директно върху гладката мускулатура на матката и повишава базалния тонус, честотата и амплитудата на ритмичните контракции. В сравнение с други ергоалкалоиди ефектът му върху сърдечносъдовата и централната нервна система е по-слабо изразен.

Фармакодинамични ефекти

Мощният и селективен окситоцинов ефект на метилергометрин се дължи на специфичното му действие като частичен агонист и антагонист на серотонинергичните, допаминергичните и α -адренергичните рецептори. Независимо от това, при него не са изключени вазоконстрикторни усложнения (вж. точка 4.8).

Едновременно интрамускулното инжектиране (i.m.) на Метергин и окситоцин може да се приложи за превенция и лечение при маточно кръвотечение, тъй като окситоцин има много кратък латентен период, а метилергометрин има продължително действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

Началото на действие на Метергин настъпва 30 до 60 секунди след интравенозно приложение, 2 до 5 минути след интрамускулно приложение и 5 до 10 минути след перорално приложение и продължава от 4 до 6 часа.

Абсорбция

Проучванията, проведени при здрави жени доброволци на гладно, са показали, че пероралната абсорбция на таблетка Метергин 0,2 mg е сравнително бърза със средна пикова плазмена концентрация (C_{max}) 3243 ± 1308 picograms/ml, наблюдавана на $1,12 \pm 0,82$ часа (t_{max}). За интрамускулно инжектиране на 0,2 mg C_{max} е 5918 ± 1952 picograms/ml и t_{max} $0,41 \pm 0,21$ часа. Бионаличността на таблетката е еквивалентна на тази на разтвора за интрамускулно инжектиране, даден перорално и е дозопропорционална след приложение на 0,1, 0,2 и 0,4 mg. След интрамускулно приложение степента на абсорбция е с около 25% по-голяма, отколкото след перорално приложение. При жени след раждане по време на продължително лечение с таблетки Метергин е наблюдавана забавена гастроинтестинална абсорбция (t_{max} около 3 часа).

Разпределение

След интравенозно приложение метилергометрин се разпределя бързо от плазмата към периферните тъкани, в рамките на 2 до 3 минути или по-малко. При здрави жени доброволци обемът на разпределение е $56,1 \pm 17,0$ литра. Не е ясно дали лекарството преминава кръво-мозъчната бариера.

Биотрансформация

Метилергометрин се метаболизира главно в черния дроб. При хора не е изяснен пътя на метаболизиране. Изследванията *in vitro* показват N-деметиране и хидроксилиране на фенолния пръстен.

Елиминиране

При здрави жени доброволци, при перорално приложение, плазменният клирънс е $1,1 \pm 0,3$ литра на час, а средният елиминационен полуживот е $3,29 \pm 1,31$ часа. Изследване с 10 доброволци е показало, че само около 3% от пероралната доза се елиминира главно с основното лекарство с урината. Лекарството се елиминира главно с жлъчката във фецеса.



Метилергометрин се секретира и в кърмата. 1 час след едократен перорален прием на 250 микрограма метилергометрин, съотношението кърма/ плазмена концентрация е $0,18 \pm 0,03$. Елиминационният полуживот на метилергометрин в кърмата е $2,3 \pm 0,3$ h.

Бионаличност/биоеквивалентност

Бионаличността на таблетната форма е еквивалентна на тази при i.m. разтвор, прилаган перорално.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клинични изпитвания

Метергин е отдавна регистриран лекарствен продукт. Няма данни от наскоро проведени клинични изпитвания, относно одобрените терапевтични показания за Метергин.

Неклинични данни за безопасност

Генотоксичният потенциал на метилергометрин не е установен. Не са провеждани клинични изпитвания, които да оценят карциногенния потенциал на метилергометрин. Не са провеждани клинични изпитвания с метилергометрин за оценка на фертилитета и репродуктивната токсичност при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Малеинова киселина, натриев хлорид и вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на ампулата, останалото неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли.

Да не се използва след изтичане на срока на годност, отбелязан на опаковката.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Болнична опаковка от 10 или 100 ампули, като всяка ампула съдържа 1 ml разтвор за инжекции.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Essential Pharma Ltd
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjali, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090399

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 септември 2009 г.
Дата на последно подновяване: 17 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

