

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methergin 0,2 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing voor injectie bevat 0,2 mg methylergometrinemaleaat .
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actieve leiding van de derde fase van de bevalling (d.w.z. na de geboorte van het hoofd of bij de doorgang van de eerste schouder) om de uitdrijving van de placenta te stimuleren en bloedverlies postpartum te voorkomen.

Behandeling van uterusatonie/bloedingen, optredend

- tijdens of na de derde fase van de bevalling
- bij keizersnede (na extractie van het kind)
- na abortus

Behandeling van subinvolutio uteri, lochiometra, puerperale bloedingen.

Methergin is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tijdens i.v. toediening moet de bloeddruk nauwlettend worden gemonitord.

Intraveneuze injecties dienen traag te gebeuren in minstens 60 seconden met controle van de bloeddruk. Men dient intra- en peri-arteriële injecties te vermijden (zie rubriek 4.4).

Actieve leiding van de bevalling

Intramusculaire injectie (i.m.) is de aangewezen toedieningsweg. De intraveneuze toediening moet traag gebeuren en over een periode van minstens 60 seconden.

De aanbevolen dosering van Methergin is: 1 ml (0,2 mg) i.m. of 1/2 tot 1 ml (0,1 tot 0,2 mg) door trage i.v.-toediening bij de geboorte van het hoofd of bij de doorgang van de eerste schouder of later, zodra de uitdrijving voltooid is. De placenta komt doorgaans los na de eerste sterke contractie en moet in de hand worden gewerkt door het uitpersen van de baarmoeder.

Bevalling onder algemene anesthesie: 1 ml (0,2 mg) traag i.v..

Uterusatonie/bloeding

Intramusculaire injectie (i.m.) is de aangewezen toedieningsweg. Wanneer intraveneus (i.v.) toegediend moet de dosis traag over een periode van minstens 60 seconden te gebeuren.

De aanbevolen dosering van Methergin is: 1 ml (0,2 mg) i.m. of 1/2 tot 1 ml (0,1 tot 0,2 mg) traag i.v. De dosis kan herhaald worden alle 2 tot 4 uur tot maximaal 5 doses per 24 uur.

Subinvolutie, lochiometra, puerperale bloedingen

De aanbevolen dosering van Methergin is: 1/2 tot 1 ml (0,1 tot 0,2 mg) s.c. of i.m. tot driemaal per dag doorgaans gedurende maximaal 5 dagen.

Speciale populaties

Nieraandoeningen en leveraandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij nieraandoeningen of leveraandoeningen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

Intramusculair gebruik

Subcutaan gebruik

4.3 Contra-indicaties

- zwangerschap
- eerste fase van de arbeid; dilatatiefase vóór de passage van het hoofd (Methergin mag niet worden gebruikt om de arbeid te induceren of te stimuleren)
- ernstige hypertensie
- pre-eclampsie en eclampsie
- oblitererende vaatziekten (inclusief ischemische hartaandoening)
- toestand van sepsis
- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere moederkoornalkaloïden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij stuitligging of andere abnormale liggingen, mag Methergin pas worden toegediend na de geboorte van het kind; bij meerlingzwangerschap dient men te wachten tot het laatste kind geboren is.

Een actieve leiding van de bevalling vereist een medisch toezicht.

Voorzichtigheid is geboden bij lichte of matige hypertensie (ernstige hypertensie is een contra-indicatie) en bij lever- of nierinsufficiëntie. Extra waakzaamheid is geboden bij een voorgeschiedenis van cerebrovasculair lijden of hartaritmieën.

Intramusculaire injectie is de aanbevolen toedieningsweg. Intraveneuze injecties moeten traag over een periode van minstens 60 seconden toegediend worden met nauwkeurige opvolging van de bloeddruk.

Intra-of periarteriële injectie mag niet worden toegediend.

Er moet voorzichtig worden omgegaan met patiënten met milde of matige vormen van hypertensie (ernstige hypertensie is een contra-indicatie) of verminderde lever- of nierfunctie.

Bij patiënten met coronaire aandoeningen of met risicofactoren op coronaire aandoeningen (bijvoorbeeld roken, obesitas, diabetes, hoog cholesterolgehalte) kunnen meer vatbaar zijn om myocardischemie en een infarct te ontwikkelen naar aanleiding van methyleergometrine-geïnduceerde vaatspasmen.

Methergin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml (dagelijkse dosis), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werd aangetoond dat moederkoornalkaloïden CYP3A-remmers zijn.

Gelijktijdig gebruik van Methergin met krachtige CYP3A-remmers zoals macrolide antibiotica (vb. troleandomycine, erythromycine, clarithromycine), HIV-protease- of reverse transcriptase-remmers (vb. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine) of azolantimycotica (vb. ketoconazole, itraconazole, voriconazole) moet worden vermeden daar dit kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan methylergometrine en moederkoorn toxiciteit (vasospasme en ischemie in de extremiteiten en andere weefsels). Het gelijktijdig gebruik van bromocriptine en Methergin tijdens de bevalling is niet aangewezen omdat Methergin het vasoconstrictor effect van andere alkaloiden kan versterken.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik van Methergin met minder krachtige CYP3A-remmers (zoals bijvoorbeeld cimetidine, delavirdine, pompelmoessap/grapefruitsap, quinupristine, dalfopristine) of met geneesmiddelen met vasoconstrictor/vasopressor effecten zoals triptanen, sympathicomimetica, andere alkaloiden of beta-blokkers.

Voorzichtigheid is vereist wanneer Methergin met triptanen en andere vasoconstrictoren of andere moederkoornalkaloïden wordt gebruikt. Methylergometrine kan de vasoconstrictie veroorzaakt door andere geneesmiddelen, zoals triptanen (5HT_{1B/1D} receptor agonisten), sympathicomimetica (inbegrepen deze gebruikt in lokale anaesthetica) of andere moederkoornalkaloïden, verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van bromocriptine of cabergoline en Methergin wordt tijdens het postpartum niet aangeraden.

Geneesmiddelen (zoals nevirapine, rifampicine) wat sterke induceerders zijn van CYP3A4 verminderen de farmacologische activiteit van Methergin.

Methylergometrine veroorzaakt vasoconstrictie en kan het effect van glycerol trinitraat en andere anti-angina drugs verminderen.

Prostaglandines (bv. sulprostone, dinoprostone, misoprostol) verbeteren de contractie van het myometrium, maar Methergin kan de uteriene actie van prostaglandines verhogen en vice versa. Gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen is niet aangewezen.

Men kent geen enkele ongewenste interactie bij gelijktijdige toediening van Methergin en oxytocine. Om bloedingen in de baarmoeder langs i.m. weg te voorkomen en te behandelen, kan het nuttig zijn deze twee uterotonica samen te gebruiken, vermits oxytocine een zeer korte latentieperiode heeft terwijl Methergin een langdurige werking heeft.

Anesthetica zoals halothaan en methoxyfluraan kunnen het uterotone effect van Methergin verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende data gekend van het gebruik van Methergin tijdens de zwangerschap om conclusies te trekken. Methergin heeft echter een krachtig uterotonische werking die kan resulteren in foetale hypoxie. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3)

Daarom is Methergin gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Door de mogelijke nevenwerkingen bij het kind en de reductie van melkafscheiding mag Methergin niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Methergin en ook niet tijdens de laatste 12 uren na de toediening van de laatste dosis. De melk die werd afgescheiden tijdens deze periode moet worden weggegooid.

Gerapporteerd werd dat Methergin de melksecretie verminderd en dat het in de moedermelk uitgescheiden wordt. Er zijn enkele uitzonderlijke gevallen beschreven van intoxicatie van kinderen, die borstvoeding kregen van moeders die gedurende meerdere dagen Methergin hadden gekregen. Eén of meer van de volgende symptomen werden waargenomen (ze verdwijnen bij stopzetting van de behandeling): verhoogde bloeddruk, bradycardie of tachycardie, braken, diarree, agitatie, klonische krampen.

Vruchtbaarheid

Er is met methylergometrine geen standaard dieronderzoek uitgevoerd wat betreft vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Methylergometrine kan duizeligheid en convulsies veroorzaken. Daarom moet men voorzichtig zijn, vooral in het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen in de tabel zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem-orgaanclassificatie. Binnen iedere orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt per frequentiegroep, de meest frequente eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst. Frequentiegroepen voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende overeenkomst (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Anafylactische reacties.
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn.
Soms	Duizeligheid, convulsies.
Zeer zelden	Hallucinaties.
Niet bekend	Cerebrovasculair accident, paresthesie.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Zeer zelden	Tinnitus.
Hartaandoeningen	
Soms	Pijn in de borst.
Zelden	Bradycardie, tachycardie, palpitaties.
Zeer zelden	Myocardinfarct, coronaire arteriospasmen.
Niet bekend	Ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, angina pectoris, atrioventriculair blok.
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypertensie.
Soms	Hypotensie.
Zelden	Vasoconstrictie, vasospasmen, arteriële spasmen (perifeer).
Zeer zelden	Tromboflebitis.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden	Neuscongestie.
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Soms	Nausea, braken.
Zeer zelden	Diarree.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Rash.
Soms	Hyperhidrose.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer zelden	Spierspasmen.
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
Vaak	Abdominale pijn (veroorzaakt door uteruscontracties).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen : nausea en braken; hypertensie of hypotensie; verdooving; tintelingen en pijn in de extremiteiten; vasoconstrictie in de extremiteiten ; ademhalingsdepressie; convulsies, coma.
Methergin-overdosering kan tot sterfte leiden.

Behandeling :

Symptomatische behandeling met nauwgezette monitoring van het cardiovasculair en respiratoir stelsel.

Indien sedatie nodig is of bij convulsies: benzodiazepines.

Bij ernstige arteriospasmen: vasodilatoren, bijv. natriumnitroprusside, fentolamine of dihydralazine. In geval van coronaire vernauwing: geschikt anti-anginosum (b.v. nitraten).

Bij veneuze trombose: heparine of laagmoleculair dextraan.

Pediatrische patiënten:

Geneesmiddelenfouten

Er werd accidentele toediening aan het pasgeboren kind gemeld. Bij deze accidentele gevallen van overdosering werden symptomen zoals ademhalingsdepressie, convulsies, cyanose en oligurie gemeld. Verder werd encefalopathie gemeld bij zuigelingen, met verschijnselen en symptomen zoals prikkelbaarheid, agitatie en lethargie.

De behandeling moet symptomatisch zijn; bij bepaalde gevallen was er respiratoire en cardiovasculaire ondersteuning nodig. Fatale gevallen werden gemeld bij afwezigheid van een adequate behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oxytocica, ATC code : G02AB01

Werkingsmechanisme

Methylergometrine is een semi-synthetisch derivaat van ergometrine, een natuurlijk moederkoornalkaloïd; het is een krachtig en specifiek uterotonicum. Het middel werkt rechtstreeks in op de gladde spieren van de uterus en verhoogt de basistonus, de frequentie en de amplitude van de ritmische contracties. In vergelijking met andere moederkoornalkaloïden zijn de effecten van dit geneesmiddel op het cardiovasculair stelsel en het centrale zenuwstelsel minder uitgesproken.

Farmacodynamische effecten

Het krachtige en selectieve uterotone effect van methylergometrine is het resultaat van zijn specifieke werking als partiële agonist en antagonist ter hoogte van de serotoninerge, dopaminerge en α -

adrenerge receptoren. Toch komen vasoconstrictorische complicaties zoals hypertensie frequent voor (zie 4.8 Bijwerkingen).

Voor de preventie en behandeling van uterusbloeding met een i.m.injectie kan de toediening van Methergin en oxytocin voorzichtig worden overwogen omdat oxytocin een eerder korte activiteit heeft en methyleergometrine een eerder lange werkingsduur heeft.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De werking van Methergin treedt in 30 tot 60 seconden na i.v. toediening, 2 tot 5 minuten na i.m. toediening; ze houdt 4-6 uur of minder lang aan.

Absorptie

Studies die uitgevoerd werden bij nuchtere, vrouwelijke vrijwilligers hebben aangetoond dat de orale resorptie van een tablet met 0,2 mg Methergin snel verliep. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 3243 ± 1308 picogram/ml trad op na $1,12 \pm 0,82$ uur (t_{max}). Voor een i.m. injectie van 0,2 mg bedroeg de C_{max} 5918 ± 1952 picogram/ml en de t_{max} $0,41 \pm 0,21$ uur. De biologische beschikbaarheid van de tablet is equivalent met die van de i.m. oplossing oraal toegediend en evenredig met de dosis na toediening van 0,1 - 0,2 en 0,4 mg. Na een i.m. injectie lag de resorptiegraad ongeveer 25% hoger dan na orale toediening. Men nam een vertraagde gastro-intestinale resorptie waar (t_{max} ongeveer 3 uur) tijdens het postpartum bij een continue behandeling met Methergin-tabletten.

Distributie

De binding aan plasmaproteïnen bedraagt 35 %. Na i.v. injectie wordt methyleergometrine snel gedistribueerd van het plasma naar de perifere weefsels, nl. binnen de 2 à 3 minuten of minder. Bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers bedroeg het distributievolume $56,1 \pm 17,0$ liter. Men weet niet of het geneesmiddel door de bloedhersenbarrière gaat.

Biotransformatie

Methyleergometrine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd ter hoogte van de lever. Het metabolisme werd bij de mens niet bestudeerd. In vitro studies hebben een N-demethylering en een hydroxylering van de fenylyring aangetoond.

Eliminatie

Bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers bedraagt de plasmaklaring $14,4 \pm 4,5$ liter per uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd $3,29 \pm 1,31$ uur. Een studie bij mannelijke vrijwilligers heeft aangetoond dat slechts 3 % van de orale dosis onveranderd via de urine geëlimineerd wordt. Het geneesmiddel wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via de gal in de faeces. Bij een continue behandeling wordt het product ook uitgescheiden in de moedermelk. Men heeft een concentratie melk/plasma van 0,3 ontdekt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn voor de voorschrijver geen niet-klinische gegevens van betekenis beschikbaar die een aanvulling vormen op de elders al in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Appelzuur; natriumchloride en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2 - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De ampullen kunnen 14 dagen buiten de koelkast worden bewaard, maar niet boven 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 5 ampullen van 1 ml in kleurloos glas.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE032006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 1961

Datum van laatste verlenging: 9 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2024