

Methergin[®]

Novartis

Tablett 0,125 mg

Avregistreringsdatum: 2018-12-31 (Tillhandahålls ej) (ca 6 mm, bruna)

M R E F

Selektivt uteruskontraherande sekalepreparat

Aktiv substans:

Metylergometrin

ATC-kod:

G02AB01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Methergin® injektionsvätska, lösning 0,2 mg/ml; tablett 0,125 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-01-17

Indikationer

Aktiv ledning av placentarskiftet för att befrämja placentas lösning och minska blodförlusten. Atonia uteri. Partus under narkos, då en ökad atonirisk föreligger. Blödningar under och efter efterbörd, kejsarsnitt eller aborter. Bristande uterusinvolution, efterblödningar under barnsängstiden.

Kontraindikationer

Graviditet.

Förlossningens första skede, samt förlossningen andra skede innan förlösning av främre axeln (Methergin ska inte användas för att inducera eller påskynda en förlossning).

Svår hypertoni, graviditetstoxikos, obliterativ kärlsjukdom, sepsis samt överkänslighet för ergotalkaloider.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Dosering

Dosering

Atonia uteri, sectio caesarea

Intramuskulär injektion (i.m.) är den rekommenderade administreringsvägen. Vid intravenös administrering (i.v.) ska dosen administreras långsamt under minst 60 sekunder (se Varningar och försiktighet).

1 ml intramuskulärt eller subkutan eller 0,25-0,5 ml (ev 1 ml) långsamt intravenöst.

Efterblödningar, bristande uterusinvolution, lockiometra

Intramuskulär (i.m.) eller subkutan (s.c.) injektion om 0,25;0,5; eller 1 ml intramuskulärt eller subkutan, 2-3 gånger dagligen vanligtvis upp till 5 dagar.

Vid aktiv ledning av placentarskiftet och vid partus under narkos

Intramuskulär injektion (i.m.) är den rekommenderade administreringsvägen. Vid intravenös administrering (i.v.) ska dosen administreras långsamt under minst 60 sekunder (se Varningar och försiktighet).

När huvudet skurit igenom, och en axel framfötts eller senast omedelbart efter barnets framfödande ges 1 ml intramuskulärt eller 0,5-1 ml långsamt intravenöst. Vid partus under narkos bör alltid 1 ml ges långsamt intravenöst, då känsligheten är nedsatt. Vid sätesbjudning ges injektionen omedelbart efter framfödandet och vid flerfödsel efter det sista barnets framfödande. Fullständig placentaravlossning och -utstötning följer spontant eller kan underlättas med en lätt exprimering.

Uterus behåller under inflytande av Methergin sitt anmärkningsvärt hårda kontraktionstillstånd under flera timmar efter placentas avgång, vilket är en första garanti för förhindrande av atoniska efterblödningar.

Särskilda grupper

Nedsatt lever- och njurfunktion

Försiktighet bör iakttas vid nedsatt lever- och njurfunktion (se Varningar och försiktighet)

Varningar och försiktighet

Generella rekommendationer vid administrering

Intramuskulär injektion (i.m.) är den rekommenderade administreringsvägen.

Amning

På grund av eventuella biverkningar för barnet och en minskning av mjölmängden rekommenderas inte Methergin vid amning. Kvinnor bör inte amma under behandling med Methergin och minst 12 timmar efter intag av sista dosen. Mjök som utsöndras under denna period bör slängas (se Amning).

Hypertoni och nedsatt lever- och njurfunktion

Försiktighet bör iakttas vid mild till måttlig hypertoni och vid nedsatt lever- och njurfunktion.

Hjärt-kärlsjukdomar

Patienter med hjärt-kärlsjukdomar eller med riskfaktorer för kranskärlssjukdom (t.ex. rökning, fetma, diabetes, högt kolesterol) kan vara mer mottagliga för att utveckla myokardischemi och hjärtinfarkt associerad med metylergometrin-inducerad vasospasm (se Biverkningar).

Felmedicinering

Oavsiktlig administrering till nyfödda barn har rapporterats. I dessa fall har symtom som andningsdepression, kramper, cyanos och oliguri rapporterats. Encefalopati har dessutom rapporterats hos spädbarn som uppvisat tecken och symtom som irritabilitet, agitation och letargi. Behandlingen bör vara symtomatisk. I svåra fall har det krävts andnings- och hjärthjälp. Dödsfall har rapporterats vid frånvaro av adekvat behandling (se Överdoserings).

Interaktioner

Ergotalkaloider är substrat för CYP3A4. Samtidig användning med Methergin och potenta hämmare av CYP3A4 såsom makrolidantibiotika (t ex troleandomycin, erytromycin, klaritromycin), hämmare av HIV proteas eller omvänt transkriptas (t ex ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdin) eller azolantimykotika (t ex ketokonazol, itraconazol, vorikonazol) ska undvikas eftersom detta kan leda till förhöjd koncentration av metylergometrin och ergototoxicitet (vasospasm och ischemi i extremiteter och andra vävnader) (se Interaktioner).

Samtidig användning av Methergin och bromokriptin i barnsängsperioden eller med prostaglandiner rekommenderas inte (se Interaktioner).

Försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling med Methergin och mindre potenta CYP3A4 hämmare (t ex cimetidin, delavirdin, grapefruktjuice, quinupristin, dalfopristin) samt vid samtidig behandling med läkemedel med kärksammandragande/vasopressorisk effekt såsom triptaner (5HT_{1B/1D} receptor agonister), sympatomimetika, andra ergotalkaloider eller betablockare (se Interaktioner).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Ergotalkaloider är substrat för CYP3A.

Följande kombinationer rekommenderas inte på grund av interaktioner

CYP3A4 hämmare

Samtidig behandling med Methergin och potenta hämmare av CYP3A4 såsom makrolidantibiotika (t ex troleandomycin, erytromycin, klaritromycin), hämmare av HIV proteas eller omvänt transkriptas (t ex ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdin) eller azolantimykotika (t ex ketokonazol, itraconazol, vorikonazol) ska undvikas eftersom detta kan leda till förhöjd koncentration av metylergometrin och ergototoxicitet (vasospasm och ischemi i extremiteter och andra vävnader) (se Varningar och försiktighet).

Bromokriptin

Samtidig användning av bromokriptin och Methergin i barnsängsperioden rekommenderas inte då metylergometrin kan förstärka den kärksammandragande effekten av andra ergotalkaloider (se Varningar och försiktighet).

Prostaglandiner

Prostaglandiner (t ex sulproston, dinoproston, misoprostol) underlättar sammandragning av myometriet. Därmed kan Methergin förstärka prostaglandinernas effekt på livmodern och tvärtom. Samtidig användning av dessa två läkemedel rekommenderas inte (se Varningar och försiktighet).

Interaktioner att beakta

Mindre potenta CYP3A4 hämmare

Försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling med Methergin och mindre potenta hämmare av CYP3A4 då det kan resultera i en ökad exponering av metylergometrin (t ex cimetidin, delavirdin, grapefruktjuice, quinupristin, dalfopristin).

Kärlsammandragande läkemedel, triptaner, sympatomimetika och andra ergotalkaloider

Methergin kan förstärka den kärlsammandragande/vasopressoriska effekten av andra läkemedel, såsom triptaner (5HT_{1B/1D} receptor agonister), sympatomimetika (inklusive lokalanestetika) eller andra ergotalkaloider (se Varningar och försiktighet).

Betablockerare

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med Methergin och betablockerare. Samtidig administrering med betablockerare kan förstärka den kärlsammandragande effekten av ergotalkaloider (se Varningar och försiktighet).

Anestetika

Anestetika, som halotan och metoxyfluran, kan minska den uterusammandragande effekten.

CYP3A4 inducerare

Läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 (t ex nevirapin, rifampicin) minskar sannolikt den farmakologiska effekten av Methergin.

Glyceryltrinitrat och andra läkemedel mot angina pectoris

Metylergometrin ger vasokonstriktion och kan förväntas reducera effekten av glyceryltrinitrat och andra läkemedel mot angina pectoris.

Graviditet

Kategori C.

Graviditet

Metylergometrin utövar uteruskontraherande effekt och kan därigenom inducera förtidsbörd eller hypertont värkarbete. Under graviditet eller under öppningsskiftet eller vid primär eller sekundär värksvaghet under förlossningen ska därför Methergin inte ges.

Amning

Metylergometrin passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Metylergometrin har rapporterats minska mjölksekretionen. Det har förekommit enstaka rapporter om förgiftning hos ammande barn vars mödrar intagit läkemedlet under flera dagar. Ett eller flera av följande symtom observerades (och försvann vid utsättande av läkemedlet): ökat blodtryck, bradykardi eller takykardi, kräkningar, diarré, rastlöshet, kramper.

På grund av eventuella biverkningar för barnet och en minskning av mjölmängden rekommenderas inte Methergin vid amning. Kvinnor bör inte amma under behandling med Methergin och minst 12 timmar efter intag av sista dosen. Mjök som utsöndras under denna period bör slängas.

Fertilitet

Inte tillämpligt för Methergin med anledning av de riktade indikationerna.

Amning

Grupp III.

Metylergometrin passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Metylergometrin har rapporterats minska mjölksekretionen. Det har förekommit enstaka rapporter om förgiftning hos ammande barn vars mödrar intagit läkemedlet under flera dagar. Ett eller flera av följande symtom observerades (och försvann vid utsättande av läkemedlet): ökat blodtryck, bradykardi eller takykardi, kräkningar, diarré, rastlöshet, kramper.

På grund av eventuella biverkningar för barnet och en minskning av mjölmängden rekommenderas inte Methergin vid amning. Kvinnor bör inte amma under behandling med Methergin och minst 12 timmar efter intag av sista dosen. Mjölk som utsöndras under denna period bör slängas.

Fertilitet

Inte tillämpligt för Methergin med anledning av de riktade indikationerna.

Trafik

Methergin har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Då läkemedlet kan orsaka yrsel och krampanfall rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användande av maskiner.

Biverkningar

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem. Inom varje organsystem är biverkningarna rangordnade efter frekvens med den mest förekommande först. Inom varje frekvensområde är biverkningarna rangordnade efter fallande allvarlighetsgrad.

För angivna biverkningar gäller följande frekvensindelning (CIOMS III): Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$).

Immunsystemet		
	Mycket sällsynta	Anafylaktiska överkänslighetsreaktioner
Centrala och perifera nervsystemet		
	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, krampanfall
	Mycket sällsynta	Hallucinationer
Öron och balansorgan		
	Mycket sällsynta	Tinnitus
Hjärtat		
	Mindre vanliga	Bröstmärtor
	Sällsynta	Bradykardi, takykardi, hjärtklappning
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, koronar arteriospasm
Blodkärl		
	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Hypotension

	Sällsynta	Vasokonstriktion, vasospasm, vasospastiska reaktioner i perifera kärl
	Mycket sällsynta	Tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mycket sällsynta	Nästäppa
Magtarmkanalen		
	Mindre vanliga	Kräkningar, illamående
	Mycket sällsynta	Diarré
Hud och subkutan vävnad		
	Vanliga	Hudutslag
	Mindre vanliga	Hyperhidro
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Mycket sällsynta	Muskelspasmer
Graviditet, puerperium och perinatalperiod		
	Vanliga	Buksmärtor (orsakade av uteruskontraktioner)

Biverkningar från spontana rapporter efter marknadsintroduktion och litteraturfall (ingen känd frekvens)

Följande biverkningar är från spontana fallrapporter och litteraturfall tiden efter marknadsföring av Methergin. Då dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt beräkna frekvens och kategoriseras därför som ingen känd frekvens. Biverkningarna är listade enligt organsystemklasser i MedDRA. Inom varje organsystemklass är biverkningarna presenterade enligt fallande allvarlighetsgrad.

Centrala och perifera nervsystemet

Cerebrovaskulär händelse, parestesi.

Hjärtat

Ventrikelflimmer, ventrikulär takykardi, angina pectoris, atrioventrikulärblock.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet: Oavsiktlig administrering av 0,2 mg i.m. till nyfödd gav letal intoxikation medan 0,2 mg s.c. till annan nyfödd inte gav några symtom. Rapportering av 0,12-0,16 mg s.c. eller i.m. till nyfödd gav måttlig intoxikation.

Symtom: Huvudrisken är kärlspasm (ökad risk om patienten redan medicinerar med ergotamin) och CNS-effekter. Kärlspasm i extremiteterna. Parestesier, flexionskontrakturer, muskelkramp, tremor. Spasm i andra artärer kan ge angina pectoris, synpåverkan, lumbago, buksmärtor, tarmgangrän, njurpåverkan,

nekros i tungan. Blödningar från uterus, abort. Illamående, kräkningar, diarré. Mydriasis, muntorrhet. Vid akut massiv intoxication blodtrycksstegring eller blodtrycksfall, bradykardi eller takykardi, hjärtsvikt, arytmier, excitation, omtöckning, hallucinos, kramper, koma, hjärnödem. Andningsdepression, bronkospasm. Hyper- eller hypopyrexia. Lever- och njurpåverkan.

Behandling: Symtomatisk behandling under noga övervakning av kardiovaskulära och respiratoriska symtom.

Felmedicinering

Oavsiktlig administrering till nyfödda barn har rapporterats. I dessa fall har symtom som andningsdepression, kramper, cyanos och oliguri rapporterats. Encefalopati har dessutom rapporterats hos spädbarn som uppvisat tecken och symtom som irritabilitet, agitation och letargi. Behandlingen bör vara symtomatisk. I svåra fall har det krävts andnings- och hjärthjälp. Dödsfall har rapporterats vid frånvaro av adekvat behandling (se Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Farmakodynamisk effekt

Metylergometrin, som är en halvsyntetisk sekalealkaloid, har en stark uteruskontraherande effekt. Jämfört med alkaloiderna i ergotamingruppen är effekten av metylergometrin på perifera kärl svag och blodtrycket ökar sällan. Med metylergometrin är en aktiv ledning av placentarskiftet möjlig, varigenom blodförlusten reduceras och efterbördsskiftet betydligt förkortas.

Klinisk effekt och säkerhet

Metylergometrin ger en snabbt insättande (30-60 sek efter intravenös administrering och 2-5 min efter intramuskulär administrering) och långvarig uteruseffekt (4-6 tim).

För förebyggande behandling samt behandling av blödningar i livmodern genom intramuskulär injektion kan samtidig behandling med metylergometrin och oxytocin övervägas då oxytocin har en mycket kort latensperiod samtidigt som metylergometrin har en förlängd effektduration.

Farmakokinetik

Absorption

Metylergometrin absorberas snabbt vid intramuskulär administrering och maximal plasmakoncentration nås efter 30 min.

Distribution, metabolism och eliminering

Distributionsvolymen är liten (0,5 l/kg). Metylergometrin elimineras i två faser, varvid den längre halveringstiden är 0,5-2 tim. Total plasmaclearance är 120-240 ml/min.

Metylergometrin genomgår en betydande metabolism. Metylergometrin utsöndras huvudsakligen i form av metaboliter via gallan med faeces.

Metylergometrin utsöndras också i bröstmjolk. Metylergometrins halveringstid i bröstmjolk är $2,3 \pm 0,3$ tim.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml injektionsvätska innehåller metylergometrinmaleat 0,2 mg.

Förteckning över hjälpämnen

Maleinsyra, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Metylrgometrin

Miljörisk: Användning av metylergometrin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metylrgometrin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Metylrgometrin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.000001365 \mu\text{g/L} = 0.001365 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 0.0091 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Ibacon Project 106291210):

EC₅₀ 72 h (growth rate) > 76 mg/L (highest concentration tested due to the limit of water solubility of the test item)

EC₁₀ 72 h (growth rate) = 34.5 mg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 15.0 mg/L

Crustacean (Waterflea, Daphnia magna):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h (immobilisation) = 39.1 mg/L, (OECD 202) (Ibacon Project 106291220)

*Fish (Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*):*

Acute toxicity

LC₅₀ 96 h (lethality) > 100.0 mg/L (OECD 203) (Ecotoxicology Ciba Study No. 938291)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition (activated sludge microorganisms)

EC₅₀ 3 h > 100.0 mg/L (OECD 209), (Ecotoxicology Ciba Study No. 938288)

PNEC = 39.1 mg/L / 1000 = 39.1 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used, if acute toxicity values for 3 trophic levels are available. EC₅₀ from *Daphnia magna* immobilization (OECD 202) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.000001365 µg/L / 39.1 µg/L = 3.49 x 10⁻⁸, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of methylergometrine has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

9.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301B). (Ecotoxicology Ciba Study No. 938287)

Justification of chosen degradation phrase:

Methylergometrine is not readily biodegradable and shows only a very low level of mineralization. It can be therefore be classified as 'Methylergometrine is potentially persistent'.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log K_{ow} = 1.01 (method unknown) (Novartis internal value. No report / reference available).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

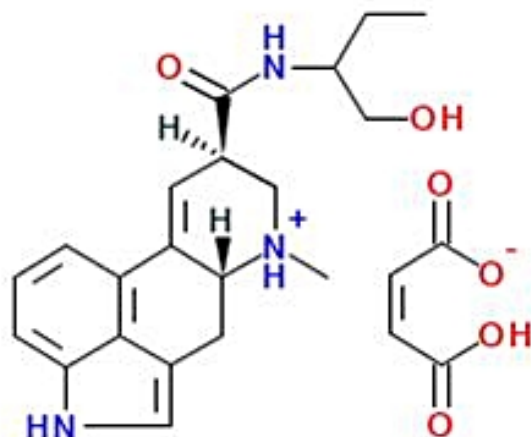
Since logK_{ow} < 4, the phrase 'Methylergometrine has low potential for bioaccumulation' is chosen.

Excretion (metabolism)

A study in male volunteers has shown that only about 3% of an oral dose is eliminated as parent drug in the urine. The drug is mainly eliminated with the bile into the feces. (Novartis Core Data Sheet, 2011)

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Ibacon Project 106291210. Methylergometrine hydrogene maleate: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an algal growth inhibition test. Final report: May 18, 2016.
- Ibacon Project 106291220. Methylergometrine hydrogene maleate: Acute toxicity to *Daphnia magna* in a static 48-hour immobilisation test. Final report: March 17, 2016.
- Ecotoxicology Ciba Study No. 938291. Report not available anymore.
- Ecotoxicology Ciba Study No. 938288. Report not available anymore.
- Ecotoxicology Ciba Study No. 938287. Report not available anymore.
- Novartis Core Data Sheet for Methergin. Version 1.0. 06 October 2011



CAS-Nr. 57432-61-8

Phys.-chem. Properties:

Water Solubility: 40.0 g/L (20°C)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C); 2 veckor vid förvaring vid högst 25°C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Ljuskänsligt. Kan förvaras vid högst 25°C i högst 2 veckor.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 0,2 mg/ml Klar, färglös lösning

10 x 1 milliliter ampull (fri prissättning), EF

Tablett 0,125 mg (ca 6 mm, bruna)

30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*