KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Metiler 0,2 mg/ml IM enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml'lik her bir ampulde

Metilergonovin maleat 0,2 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul içinde enjeksiyon için berrak, renksiz, steril çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

- Düşük sonrasında, sezaryen ameliyatlarda ve doğum sonrasında, uterus atonisine veya subinvolüsyonuna bağlı oluşan uterus kanamasının önlenmesinde ve tedavisinde
- Tam bir obstetrik gözetim altındayken ön-omuzun çıkışını takiben doğumun ikinci basamağında,
- Tamamlanmamış düşükte, uterus içeriğinin dışa atılmasını çabuklaştırmakta, löşi retansiyonunda,

METİLER kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Sadece berrak ve partikül içermeyen ampuller kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Normal yetişkin dozu genelde 1 ml METİLER (0,2 mg metilergonovin)'dir. Gerekirse 2 ila 4 saat ara ile en fazla 5 doza kadar tekrarlanabilir.

Uygulama şekli:

İntramüsküler uygulama:

- Uterus atonisinde, ön-omuzun veya plasentanın gelişinden sonra, lohusalık süresinde ve birden fazla bebeğin doğumu halinde, son bebeğin doğumundan hemen sonra: 1 ml
- Lohusalık rahatsızlığında, löşi retansiyonunda, uterus subinvolüsyonunda günde: 0,25 ila 1 ml
- Sezaryen ameliyatlarda, bebeğin doğumu esnasında uterus çeperinin içine: 0,5 ml

İntravenöz Uygulama:

Metilergonovin maleat içeren parenteral preparatlar rutin kullanımda sadece intramusküler (i.m.) yoldan uygulanabilir. METİLER normalde intravenöz yolla uygulanmamalıdır. Çünkü ani hipertansiyon oluşturma ve serebrovasküler olaya neden olma olasılığı vardır. Sadece yaşamı tehdit eden durumlar için, 60 saniyeden daha uzun sürede i.v. yoldan yavaşça verilebilir, bu sırada kan basıncı dikkatle izlenmelidir.

DİKKAT: Belirtilen dozları ve kullanma süresini aşmayınız.

Hipokalsemi nedeniyle METİLER'e yanıt vermeyen hastalarda, (Önceden digitalis almamış olmak koşulu ile) kalsiyum tuzlarının intravenöz uygulanması oksitosik eylemi yineleyebilir. Eğer ergotizm belirtileri ortaya çıkarsa, METİLER uygulaması derhal kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer hastalıklarında kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediatrik hastalardaki etkililiği ve güvenliliği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Metilergonovin maleat ile yapılan klinik çalışmalar, gençlerden daha farklı bir cevap elde edilip edilmediğini belirlemek için yeterli sayıda 65 yaş ve üstü hasta içermez. Bildirilen diğer klinik deneyimler yaşlı ve genç hastalardaki cevap farklılığını ortaya koymamıştır. Yaşlı hastaların doz ayarlaması dikkatle yapılmalı ve azalmış hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonlar ve eşlik eden

hastalık veya diğer ilaç tedavilerinin bu hasta grubunda daha sık görüldüğünü göz önüne alarak genellikle tedaviye dozlam aralığındaki en düşük dozdan başlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hipertansiyon,
- Toksemi,
- Gebelik (Bakınız 4.6),
- Hipersensitivite durumlarında
- Potent sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörü ilaçlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

METİLER ani hipertansiyona ve serebrovasküler olaylara neden olma olasılığı nedeniyle rutin olarak intravenöz yolla uygulanmamalıdır. Eğer intravenöz uygulamanın hayat kurtarma bakımından gerekli olduğu düşünülüyorsa, METİLER (metilergonovin maleat) 60 saniyeden daha az olmayan bir zaman aralığı içinde yavaşça verilmeli ve dikkatli kan basıncı monitörizasyonu yapılmalıdır. İntraarteriyel veya periarteriyel enjeksiyondan kesinlikle kaçınılmalıdır.

Sepsis, obliteratif vasküler hastalık, hepatik veya renal yetmezlikte hasta dikkatle takip edilmelidir. Aynı zamanda doğumun ikinci aşamasında da dikkat edilmelidir. Spontan ayrılma için yeterli zaman tanınması ve uygun teknikler uygulanması halinde kalan plasentanın manuel olarak çıkarılmasına nadir olarak gerek duyulur.

METİLER her 1 ml'sinde 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP 3A4 inhibitörleri (örn. makrolid antibiyotikler ve proteaz inhibitörleri)

Bazı ergot alkoloidi ilaçlar (dihidroergotamin ve ergotamin) ile potent CYP 3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanımında serebral iskemi ve/veya ekstremitelerin iskemisine sebep olan vasospazm görüldüğüne dair nadir ciddi advers olay raporları vardır. Metilergonovinin tek başına kullanımında etkileşim bildirilmemekle birlikte, potent CYP 3A4 inhibitörleri metilergonovin ile birlikte kullanılmamalıdır. Daha potent CYP 3A4 inhibitörlerine makrolid antibiyotikler (örn. eritromisin, troleandomisin, klaritromisin), HIV proteaz veya ters transkriptaz inhibitörleri (örn. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdin) veya azol antifungaller (örn. ketakonazol, itrakonazol, varikonazol) örnek verilebilir. Daha az potent CYP 3A4 inhibitörleri de dikkatle kullanılmalıdır. Daha az potent

inhibitörler sakinavir, nefazodon, flukonazol, greyfurt suyu, fluoksetin, fluvoksamin, zileuton ve klotrimazolü içerir. Bu liste çok geniş kapsamlı değildir ve metilergonovin maleat ile birlikte kullanılması düşünülen diğer ajanların CYP 3A4 enzimi üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır.
Diğer sitokrom P450 izoenzimlerini içeren farmakokinetik etkileşimler bilinmemektedir.
METİLER (metilergonovin maleat) diğer vazokonstriktörler veya ergot alkoloidleri ile aynı zamanda kullanıldığında dikkat edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

METİLER uterotonik etkisi nedeni ile gebelik döneminde kontrendikedir (Bknz. 4.3), ancak doğumdan sonra uterusun eski haline dönmesi, hemorajinin azaltılması ve doğumun üçüncü basamağının kısaltılması için kullanılır.

Laktasyon dönemi:

METİLER emzirme döneminde kullanılmamalıdır.
METİLER'in anne sütü salgısını azalttığı ve anne sütüne geçtiği bildirilmiştir. Emziren kadınların ilacı bir kaç gün kullanması ile emzirilen bebeklerde zehirlenmeye dair izole bildirimler vardır. Şu semptomlardan biri veya birkaçı gözlemlenmiş (ve ilacın kesilmesi ile yok olmuştur) kan basıncı yükselmesi, bradikardi veya taşikardi, kusma, ishal, huzursuzluk, klonik kramplar. Çocuğa yan etki olasılığı ve süt salgısının azalması nedeni ile METİLER'in emzirme sırasında kullanımı önerilmez.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Metilergonovin maleatın mutajenez ve fertilite üzerine etkisi saptanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma üzerine herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Ancak sersemlik hissi ve nöbetlere yol açma olasılığı nedeniyle METİLER kullanımı sırasında araç ve makine kullanılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Klinik deneylerden ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalardan elde edilen advers etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Tromboflebit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Başağrısı, nöbet

Çok seyrek: Baş dönmesi, kulaklarda çınlama, halüsinasyonlar

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Seyrek: Geçici göğüs ağrısı, hipotansiyon

Çok seyrek: Akut miyokard enfaktüsü, arteriyal spazm (koroner ve periferik), bradikardi, taşikardi, palpitasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Solunum darlığı (dispne), nazal konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek**:** Kusma, bulantı

Çok seyrek: İshal, dilde pas tadı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Terleme, döküntü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri, su intoksikasyonu

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Bacaklarda kramp

Diğer

Çok seyrek: İlaç ile bağlantısı ispatlanmış olmamakla birlikte, nadiren izole olarak anaflaksi geliştiği bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut aşırı doz alımının başlıca belirtileri şunlardır: bulantı, kusma, karın ağrısı, hassasiyet kaybı, ekstremitelerde karıncalanma, hipertansiyon, ciddi vakalarda hipertansiyonu takip eden hipotansiyon, solunum depresyonu, hipotermi, konvülsiyonlar ve koma.

Metilergonovin maleatın aşırı dozda alımı ile ilgili raporlar sık olmadığından insanlarda ölümcül doz belirlenmemiştir. Oral LD_{50} (mg/kg olarak) farelerde 187, sıçanlarda 93 ve tavşanlarda 4.5'dur. Yanlışlıkla metilergonovin maleat enjeksiyonu yapılan yeni doğanlarda 0.2 mg'ın önemli derecede aşırı doz olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte tüm vakalarda geri dönüş (iyileşme) olmuştur. Sadece bir vakada solunum sistemi depresyonu, hipotermi, ani vücut hareketleri ile hipertonisite ve bir vakada da tek bir konvülsiyon oluşmuştur.

Ayrıca 1-3 yaş arası pek çok çocuk yanlışlıkla 10 tablete kadar (2 mg) yutmuş, hastalık belirtisi görülmemiştir. Doğum yapmış bir hasta yanlışlıkla bir kerede 4 tablet almıştır, bildirilen semptomlar parestezi ve soğukluk hissidir.

Aşırı doz alınmasının tedavisi semptomatiktir ve aşağıdaki genel prosedürleri içerir.

1. Emesis, gastrik lavaj, purgasyon ve destekleyici diürez ile ilacın uzaklaştırılması.
2. Özellikle konvülsiyon veya koma gelişmesi durumunda yeterli pulmoner ventilasyonunun sağlanması
3. Gerekirse hipotansiyonun vazopresör ilaçlarla düzeltilmesi
4. Konvülsiyonların standart antikonvülzan ajanlarla kontrol altına alınması
5. Gerekli durumlarda periferik vazospazmın ekstremiteleri ısıtarak kontrol altına alınması

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Prostaglandinler / Oksitosikler

ATC Kodu: G02AB01

METİLER'in içerdiği metilergonovin maleat etkin maddesi doğrudan uterus düz kası üzerine etki yaparak uterusun ritmik kasılmalarının tonüsünü, hızını ve büyüklüğünü arttırır. Alfa-adrenerjik reseptörler üzerine bloke edici etki göstermez. Klinik etkisi düz kasları uyarmasının bir sonucudur. Hızlı ve tetanik bir uterotonik etkiye neden olarak doğumun üçüncü evresini kısaltır ve kan kaybını azaltır. Plasental bölgede kanayan damarların bulunduğu uterus çeperlerinin kasılması kanamayı durdurur. Uterusun oksitosik etkiye duyarlığı, gebeliğin sonuna doğru daha büyüktür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Uterus kasılmasında etkinin başlaması oral yolla alındığında 5-10 dakika içinde, intramüsküler yolla uygulandığında 2 ila 5 dakika içinde, intravenöz yolla uygulandığında ise derhal olur. Oral yolla alım sonrasında tekrarlayan dozlarda birikim yapmaksızın biyoyararlanım yaklaşık %60'dır. Doğum sırasında intramüsküler uygulama sonrasında biyoyararlanımı %78'e kadar çıkabilir.

Sağlıklı, aç kadın gönüllülerde yapılan çalışmalar 0,2 mg metilergonovin maleat içeren tabletin oral emiliminin oldukça hızlı ve 1,12 ±0,82 saate (t_{max}) ortalama doruk plazma konsantrasyonun (C_{max}) 3243±1308 pg/ml olduğunu göstermiştir. 0,2 mg'ın i.m. uygulamasında 0,41 ±0,21 saate (t_{max}) ortalama doruk plazma konsantrasyonu (C_{max}) 5918±1952 pg/ml'dir. Tabletin biyoyararlanımı oral uygulanan i.m solüsyon ile aynı ve i.m solüsyonun oral apsorbsiyonu 0,1, 0,2 ve 0,4 mg uygulamasında dozla orantılıdır. İntramusküler olarak uygulandığında metilergonovin maleat çözeltisinin absorpsiyonu tabletten %25 daha fazladır. Metilergonovin maleat tabletlerle süren tedavide, doğum sonrası kadınlarda gastrointestinal emilimin geciktiği (t_{max} yaklaşık 3 saat) gözlemlenmiştir.

Dağılım:

Farmakokinetik çalışmalar i.v. enjeksiyonu takiben metilergonovin maleatın hızlıca plazmadan periferal dokulara 2,3 dakika veya daha az sürede dağıldığını göstermektedir. Yarılanma ömrü 30 dakika ila 2 saat arasındadır. Etki süresi oral yola alındığında yaklaşık 3 saat, intramüsküler yolla uygulandığında yaklaşık 3 saat, intravenöz uygulamada ise 45 dakikadır. Burada ritmik kasılmalar 3 saat kadar sürebilir. Sanal dağılım hacmi (Vd) 39-73 L'dir.

Eliminasyon:

Maddenin %5'inden azı böbrek yolu ile atılır. Ergot alkoloidleri genelde hepatik metabolizma ve feçes ile atılır, oral alım sonrasındaki biyoyararlanım düşüşü muhtemelen karaciğerdeki ilk geçiş etkisi sebebiyledir. Yarılanma ömrü iki evreli (bifazik) eliminasyonu yansıtır (Başlangıçta 1-5 dakika, sonunda 0.5-2 saat).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deney hayvanlarında, ilacın olası karsinojenik etkisini saptamaya yönelik uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır, mutajenez ve fertilite üzerine etkisi saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tiyoüre
Sodyum Klorür
Tartarik Asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Ergot alkoloidleri, diğer vazokonstriktörler, lokal anesteziklerde bu maddeleri içeren ilaçlar, vazopresörler.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan uzakta, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajin niteliği ve içeriği

1 ml'lik bal rengi cam ampul içerisindeki 3 adet ampul karton kutu ile sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolu Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

55020 – İlkadım/SAMSUN

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

112/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.10.1972

Ruhsat yenileme tarihi : 10.05.2010

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ