

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

Essential Pharma**Methergin®**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methergin® Injektionslösung
200 Mikrogramm/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 200 Mikrogramm Methylergometrinhydrogenmaleat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung mit schwach blauer Fluoreszenz.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Blutungen nach Abort.

Verstärkte postpartale Blutung und Subinvolutio uteri im Wochenbett bei nicht stillenden Frauen.

Bei stillenden Frauen sollte Methergin als Mittel der 2. Wahl nur dann angewandt werden, wenn andere uteruskontrahierende Substanzen wie Oxytocin, Prostaglandine oder deren Derivate unwirksam oder kontraindiziert sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Es wird 1-mal bis 3-mal täglich bis zu einer halben Ampulle Methergin langsam i.v. gegeben (entsprechend täglich bis zu 300 Mikrogramm Methylergometrinhydrogenmaleat) oder 1-mal bis 3-mal täglich bis zu einer Ampulle Methergin i.m. (entsprechend täglich bis zu 600 Mikrogramm Methylergometrinhydrogenmaleat), in der Regel bis zu 5 Tage lang.

Art der Anwendung

Die empfohlene Anwendungsart ist die intramuskuläre Injektion (i.m.). Bei intravenöser Applikation (i.v.) muss Methergin langsam über einen Zeitraum von mindestens 60 Sekunden injiziert werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4.).

4.3 Gegenanzeigen

Methergin darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methylergometrin, gegen andere Mutterkorn-Alkaloide und/oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Bluthochdruck;
- postpartal nach Präeklampsie und Eklampsie;
- bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen;
- bei ischämischen Gefäßerkrankungen (einschl. ischämischer Herzerkrankungen);
- bei Sepsis.

Methergin ist nicht indiziert zur Einleitung der Geburt und zur Unterstützung der Wehentätigkeit bei Wehenschwäche. Es darf erst nach der Geburt, nicht in der Eröffnungsperiode und in der Austreibungsperiode angewandt werden. Bei Mehrlingsgeburten darf Methergin erst nach der Geburt des letzten Kindes verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die empfohlene Art der Anwendung ist die intramuskuläre Injektion. Intravenöse Injektionen sollen langsam über einen Zeitraum von mindestens 60 Sekunden gegeben werden. Dabei ist der Blutdruck sorgfältig zu überwachen. Intra- oder periarterielle Injektionen sind zu vermeiden.

Stillzeit

Wegen möglicher unerwünschter Wirkungen für den Säugling und einer Verminderung der Stillleistung darf Methergin während der Stillzeit nicht angewendet werden. Frauen dürfen während der Behandlung mit Methergin und mindestens noch 12 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen. In diesem Zeitraum abgeschiedene Milch ist zu entsorgen (siehe Abschnitt 4.6).

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Vorsicht ist geboten bei leichten bis mäßigen Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen (schwere Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen sind Gegenanzeigen).

Koronare Herzkrankheit

Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder mit entsprechenden Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Übergewicht, Diabetes, hohe Cholesterinspiegel) haben ein erhöhtes Risiko, eine myokardiale Ischämie bzw. in Verbindung mit Methylergometrin-induzierten Gefäßspasmen einen Myokardinfarkt zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

Medikationsfehler

Es gibt Berichte über eine versehentliche Verabreichung von Methergin an Neugeborene. Bei diesen Fällen von versehentlicher Überdosierung bei Säuglingen wurden Symptome wie Atemdepression, Krampfanfälle, Zyanose und Oligurie berichtet. Desweiteren wurden bei Säuglingen Fälle von Enzephalopathie einhergehend mit Anzeichen und Symptomen von Reizbarkeit, Unruhe und Lethargie berichtet. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen; in schweren Fällen wurden Atemhilfe und eine Kreislaufstabilisierung erforderlich. Bei nicht erfolgter entsprechender Behandlung wurden auch Todesfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.9).

Methergin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml (Tagesdosis), d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mutterkornalkaloide sind Substrate von CYP3A.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneistoffe wird aufgrund der Wechselwirkungen nicht empfohlen:

Hemmstoffe von CYP3A

Die gleichzeitige Anwendung von Methergin und potenten CYP3A-Inhibitoren wie Makrolid-Antibiotika (z. B. Troleandomycin, Erythromycin, Clarithromycin), HIV-Protease-Inhibitoren oder Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Delavirdin) oder Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol) sollte vermieden werden, da dies zu einer erhöhten Exposition von Methylergometrin und Toxizität führen kann (Vasospasmen und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe).

Bromocriptin

Die gemeinsame Anwendung von Methylergometrin und Bromocriptin im Wochenbett wird nicht empfohlen, da Methylergometrin die vasokonstriktorische Wirkung anderer Ergotalkaloide verstärken kann.

Prostaglandine

Prostaglandine (wie z. B. Sulproston, Dinoproston, Misoprostol) fördern die Kontraktion des Myometriums. Deshalb kann Methergin die uterine Wirkung von Prostaglandinen verstärken, und umgekehrt. Die gleichzeitige Anwendung von Methergin mit diesen Arzneistoffen wird deshalb nicht empfohlen.

Weitere Wechselwirkungen, die berücksichtigt werden sollten:

Weniger potente CYP3A-Inhibitoren

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Methergin und weniger potenten CYP3A-Inhibitoren, da dies zu einer erhöhten Exposition von Methylergometrin führen könnte (z. B. Cimetidin, Delavirdin, Grapefruitsaft, QINUpristin, Dalfopristin).

Vasokonstriktorische Substanzen, Triptane, Sympathomimetika und andere Ergotalkaloide

Vorsicht ist geboten, wenn Methergin zusammen mit anderen vasokonstriktorischen Substanzen oder Ergotalkaloiden angewendet wird. Methylergometrin kann die vasokonstriktorische / vasopressive Wirkung anderer Medikamente verstärken, wie z. B. Triptane (5HT_{1B/1D}-Rezeptor-Agonisten), Sympathomimetika (auch in Verbindung mit Lokalanästhetika) oder anderer Ergotalkaloide.

Betablocker

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Methergin und Beta-Blockern. Durch die gleichzeitige Anwendung mit Betablockern kann die vasokonstriktorische Wirkung von Ergotalkaloiden verstärkt werden.

Anästhetika

Anästhetika wie Halothan und Methoxyfluran rufen eine Wirkungsabschwächung von Methergin am Uterus hervor.

Induktoren von CYP3A4

Arzneistoffe (wie z. B. Nevirapin und Rifampicin), die starke Induktoren von CYP3A4 sind, können die pharmakologische Wirkung von Methergin abschwächen.

Glyceroltrinitrat und andere Antianginosa

Methylergometrin induziert eine Vasokonstriktion und kann deshalb die Wirkung von Glyceroltrinitrat und anderen Antianginosa abschwächen.

Ein Synergismus besteht zwischen Methergin und uterusstimulierenden Substanzen wie Oxytocin und Prostaglandinen. In Kombination mit Oxytocin werden auch hypertensive Krisen mit zerebralem Ödem sowie Konvulsionen berichtet. Anästhetika wie Halothan und Methoxyfluran rufen dagegen eine Wirkungsabschwächung von Methergin am Uterus hervor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Methergin darf nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Stillzeit

Methergin vermindert die Still-Leistung und geht in die Muttermilch über. Dadurch können unerwünschte Wirkungen beim Säugling auftreten (siehe Abschnitt 4.8 und 5.2). Frauen dürfen während der Behandlung mit Methergin und mindestens noch 12 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen. In diesem Zeitraum abgeschiedene Milch ist zu entsorgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da zentralnervöse Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und zerebrale Krampfanfälle nach der Anwendung von Methergin möglich sind, ist insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung weiterer zentral wirksamer Pharmaka oder von Alkohol die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zur Bedienung von Maschinen eingeschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeiten geordnet, die häufigste zuerst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend aufgelistet.

Außerdem wird für die Häufigkeit die folgende Konvention (CIOMS III) verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen (Atemnot, Blutdruckabfall, Kollaps, Schock)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, zerebrale Krampfanfälle
Sehr selten: Halluzinationen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Stenokardische Beschwerden, Tachykardie
Selten: Herzklopfen, transiente Sinustachykardie bzw. Sinusbradykardie
Sehr selten: Myokardinfarkt, koronare Arteriospasmen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie
Gelegentlich: Hypotonie
Selten: Vasokonstriktion, Angiospasmen,
Sehr selten: Thrombophlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Verstopfte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Erbrechen, Übelkeit
Sehr selten: Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautreaktionen
Gelegentlich: Übermäßige Schweißproduktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Muskelkrämpfe

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Häufig: Schmerzen im Unterleib (durch Uteruskontraktionen bedingt),
verminderte Laktation

Bei unsachgemäßer Anwendung und gleichzeitig vorliegender individueller Überempfindlichkeit ist das Auftreten von Taubheitsgefühl in Fingern und Zehen, Kältegefühl in Händen und Füßen sowie Muskelschmerzen in Armen und Beinen möglich.

Methergin tritt in die Muttermilch über. Bei gestillten Säuglingen, deren Mütter über mehrere Tage mit Methergin behandelt wurden, werden daher in seltenen Fällen erhöhter Blutdruck, Pulsbeschleunigung oder -verlangsamung, Erbrechen, Durchfall, Unruhe und Krämpfe beobachtet. Auch wurde in Einzelfällen über passagere zerebrale Arteriospasmen und eine akute hypertensive Enzephalopathie der Kinder berichtet.

Nebenwirkungen aus Berichten nach Markteinführung und Literaturfälle (Häufigkeit nicht bekannt)

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend aufgelistet.

Erkrankungen des Nervensystems

Gehirnschlag, Parästhesie.

Herzerkrankungen

Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Angina pectoris, AV-Block.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Akute Gastritis, Übelkeit, Erbrechen, Angstgefühl. Kalte, blasse Haut, Vertigo, Tachykardie mit schlecht tastbarem Puls, Hypertonie oder Hypotonie; u. U. Tinnitus und Parästhesien. Falls Erbrechen unterbleibt, bei Aufnahme sehr großer Dosen evtl. Anurie, zerebrale Krampfanfälle, Koma, Tod durch Atem- und Herzlähmung. Eine Überdosierung kann sich auch in sehr schmerzhaften uterinen Langzeitkontraktionen äußern.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Kreislaufstabilisierung sowie erforderlichenfalls Gabe gefäßerweiternder Mittel und bei uterinen Langzeitkontraktionen Infusion von beta-2-adrenergen Agonisten. Bei Krämpfen 10 bis 20 mg Diazepam langsam i.v. und Atemhilfe. Bei versehentlicher Gabe von Methylergometrin nach der Geburt des ersten Zwillings kann durch Halothan eine rasche Aufhebung der Langzeitkontraktion erreicht werden.

Medikationsfehler

Es gibt Berichte über eine versehentliche Verabreichung von Methergin an Neugeborene. Bei diesen Fällen von versehentlicher Überdosierung bei Säuglingen wurden Symptome wie Atemdepression, Krampfanfälle, Zyanose und Oligurie berichtet. Desweiteren wurden bei Säuglingen Fälle von Enzephalopathie einhergehend mit Anzeichen und Symptomen von Reizbarkeit, Unruhe und Lethargie berichtet. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen; in schweren Fällen wurden Atemhilfe und eine Kreislaufstabilisierung erforderlich. Bei nicht erfolgter entsprechender Behandlung wurden auch Todesfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wehenfördernde Mittel, Mutterkornalkaloide
ATC-Code: G02AB01

Wirkmechanismus

Methylergometrinhydrogenmaleat ist ein halbsynthetisches Mutterkorn-Alkaloid. Die vaskuläre und uterine glatte Muskulatur wird durch Methylergometrin unter Vermittlung alpha-adrenerger und tryptaminerger Rezeptoren stimuliert. Diese Interaktion, auch mit Untertypen der Rezeptoren für biogene Amine, erklärt die Komplexität der Wirkungen dieser Stoffklasse.

Niedrige Methylergometrin-Dosen steigern die Kraft und die Frequenz der Uteruskontraktion bei nachfolgend normaler Relaxationsphase. Höhere Dosen führen zu einer uterinen Langzeitkontraktion.

Die Sensitivität des Uterus gegenüber Methylergometrin variiert stark und hängt vom Gestationsalter ab. Neben der Interaktion mit den Rezeptoren für biogene Amine ist anzunehmen, dass die lokale Prostaglandinsynthese im Uterus am spezifischen Wirkungsmechanismus des Methylergometrins beteiligt ist. Methylergometrin reduziert dosisabhängig den Prolaktinspiegel und in der laktierenden Mamma die Milchmenge.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Frauen in der postpartalen Phase wird die maximale Serumkonzentration bei intramuskulärer Applikation nach 30 min und bei intravenöser Injektion nach 1 bis 3 min erreicht. Die Wirkung tritt bei intramuskulärer Applikation nach 2 bis 10 min ein, bei intravenöser Injektion nach ½ bis 1 min.

Verteilung

Nach i.v. Injektion wird Methylergometrin schnell vom Plasma in das periphere Gewebe verteilt (innerhalb von 2 bis 3 Minuten oder schneller). Bei gesunden Probandinnen beträgt das Verteilungsvolumen $56,1 \pm 17,0$ Liter. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Blut-Hirn-Schranke überwindet.

Biotransformation

Methylergometrin wird vorwiegend in der Leber durch weitgehend unbekannte Stoffwechselwege abgebaut. Auch gibt es keine näheren Informationen über Anzahl und Restwirkungen der Metaboliten im menschlichen Organismus.

Elimination

Nach einer einmaligen Dosis werden über 90 % in der Galle und 3 % unverändert im Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit während der Eliminationsphase beträgt 30 bis 120 min, die Plasma-Clearance 120 bis 240 ml/min.

Methylergometrin wird auch in die Muttermilch ausgeschieden. Eine Stunde nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 250 Mikrogramm Methylergometrin betrug der Milch-Plasma-Konzentrationsquotient $0,18 \pm 0,03$. Die Halbwertszeit in der Milch beträgt $2,3 \pm 0,3$ h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das genotoxische Potenzial von Methylergometrin wurde nicht untersucht. Zum kanzerogenen Potenzial von Methylergometrin gibt es keine Studien. Auch wurden mit Methylergometrin keine Standard-Untersuchungen am Tier zur Fertilität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maleinsäure, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.
Nach Anbruch Rest verwerfen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung
Klinikpackung mit 100 (10 x 10) Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

6523502.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.06.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.08.2010

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

((EP Logo))