1. Naam van het geneesmiddel

Methergin, oplossing voor injectie 0,2 mg/ml.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Methergin bevat per ampul van 1 ml oplossing voor injectie: 0,2 mg methylergometrine-waterstofmaleaat per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor injectie.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

- Actieve behandeling van de nageboorteperiode (teneinde het los komen van de placenta te bevorderen en bloedverlies te voorkomen).

- Behandeling van atonia uteri / uterusbloedingen
  - Tijdens en na verwijdering van de placenta;
  - Na sectio caesarea;
  - Na abortus.

- Behandeling van subinvolutio uteri, lochiometra en bloedingen tijdens het kraambed.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Actieve behandeling van de nageboorteperiode
Intramusculaire injectie is de aanbevolen wijze van toedienen. Bij intraveneuze toediening moet de dosis langzaam, gedurende een periode van ten minste 60 seconden, worden toegediend waarbij de bloeddruk nauwkeurig gecontroleerd dient te worden (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden dat de pasgeborene niet wordt aangeprikt (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

De aanbevolen dosering voor Methergin is: 1 ml (0,2 mg) intramusculair of 0,5-1 ml (0,1-0,2 mg) via langzame intraveneuze toediening na geboorte van de voorste schouder of, op zijn laatst, onmiddellijk na de geboorte van het kind.

De verwijdering van de placenta, die meestal bij de eerste krachtige uteruscontractie na de Methergin injectie is komen los te liggen, moet handmatig worden ondersteund door het uitoefenen van druk op de buik.

Aanbevolen dosering bij algehele anesthesie
Bij geboorte onder algehele anesthesie is de aanbevolen dosering 1 ml (0,2 mg) via langzame (gedurende een periode van ten minste 60 seconden) intraveneuze injectie. Anesthetica zoals halothaan en methoxyfluraan kunnen de oxytocische werking van Methergin verminderen (zie rubriek 4.5).

Atonia uteri/uterusbloedingen
Intramusculaire injectie is de aanbevolen wijze van toedienen. Bij intraveneuze toediening moet de dosis langzaam, gedurende een periode van ten minste 60 seconden, worden toegediend (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosering voor Methergin is: 1 ml (0,2 mg) intramusculair of 0,5-1 ml (0,1-0,2 mg) via langzame intraveneuze toediening. De dosering mag zo nodig elke 2 tot 4 uur herhaald worden tot maximaal 5 doses binnen 24 uur.

Subinvolutio uteri, lochiometra, bloedingen tijdens het kraambed
De aanbevolen dosering voor Methergin is: 0,5-1 ml (0,1-0,2 mg) subcutaan of intramusculair, zo nodig driemaal daags.

Nierinsufficiëntie / Leverinsufficiëntie
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap
- De ontsluitings- en uitdrijvingsperiode tot aan de geboorte van de voorste schouder van het kind (Methergin mag niet gebruikt worden ter inleiding van de partus of bij weeënzwakte)
- Ernstige hypertensie
- Pre-eclampsie en eclampsie
- Oblitererende vaatziekten (incl. ischemische hartziekte)
- Sepsis
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere ergotalkaloïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Het gelijktijdig gebruik van methylergometrine in combinatie met potente cytochroom P450 3A (CYP3A) remmers (zie rubriek 4.5)
- Het gelijktijdig gebruik van methylergometrine met triptanen (bijvoorbeeld sumatriptan) (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene aanbevelingen voor toediening

Bij stuitligging en andere abnormale liggingen dient Methergin pas na de geboorte van het kind gegeven te worden; bij meerlinggeboorten pas nadat het laatste kind geboren is.
Bij actieve behandeling van de nageboorteperiode is obstetrische controle noodzakelijk.
Intramusculaire injectie is de aanbevolen wijze van toedienen. Intraveneuze toediening dient langzaam (niet in minder dan 60 seconden) te geschieden waarbij de bloeddruk gecontroleerd dient te worden.
Intra- of peri-arteriële injectie moet vermeden worden.

Hypertensie en verminderde lever- of nierfunctie
Bij lichte of matige hypertensie (ernstige hypertensie is een contra-indicatie) dient nauwkeurige controle van de bloeddruk te worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

Cardiovasculaire aandoeningen
Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld roken, obesitas, diabetes, hypercholesterolemie) hebben een hoger risico op het ontstaan van myocardischemie en -infarct op basis van door methylergometrine geïnduceerde vasospasmen (zie rubriek 4.8).

Medicatiefouten
Onopzettelijke toediening aan pasgeboren kinderen is gemeld (zie rubriek 4.9).

Hulpstoffen
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ergotalkaloïden zijn substraat voor CYP3A4.

Potente CYP3A4 remmers
Het gelijktijdig gebruik van Methergin met potente CYP3A4 remmers, zoals macrolide antibiotica (bijvoorbeeld troleandomycine, erytromycine, claritromycine), hiv-proteaseremmers of reverse-transcriptaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine), of azolantischimmelmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol) is gecontra-indiceerd, aangezien dit kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan methylergometrine en ergottoxiciteit (vasospasme en ischemie van de ledematen en andere weefsels) (zie rubriek 4.3).

Triptanen
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de interactie van ergotalkaloïden, zoals methylergometrine, met triptanen. De verhoogde kans op coronaire vaatspasmen is een theoretische mogelijkheid en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Het is niet bekend hoelang gewacht moet worden tussen het gebruik van methylergometrine en triptanen. Het is raadzaam ten minste 6 tot 24 uur na gebruik van triptanen te wachten alvorens methylergometrine te gebruiken. Omgekeerd dient een periode van ten minste 24 uur in acht te worden genomen tussen toediening van triptanen en methylergometrine.

Bromocriptine
Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van bromocriptine en Methergin tijdens het puerperium aangezien methylergometrine het vasoconstrictieve effect van andere ergotalkaloïden kan versterken.

Prostaglandines
Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van prostaglandines (bijvoorbeeld sulproston, dinoproston, misoprostol) en Methergin. Prostaglandines bevorderen de contractie van het myometrium. Daarom kan Methergin het uteriene effect van prostaglandines versterken en vice versa.

Minder krachtige CYP3A4 remmers
Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Methergin met minder krachtige CYP3A4 remmers aangezien dit kan leiden tot verhoogde blootstelling aan methylergometrine (bijvoorbeeld cimetidine of grapefruitsap).

Vasoconstrictoren, triptanen, sympathicomimetica en andere ergotalkaloïden
Voorzichtigheid is geboden wanneer Methergin gelijktijdig wordt gebruikt met andere vasoconstrictoren of andere ergotalkaloïden. Methergin kan de vaatvernauwende werking van andere geneesmiddelen zoals triptanen ($5HT_{1B/1D}$ receptoragonisten), sympathicomimetica (inclusief middelen toegepast in lokale anesthetica) of andere ergotalkaloïden versterken.

Bètablokkers
Voorzichtigheid is geboden wanneer Methergin gelijktijdig wordt gebruikt met bètablokkers. Gelijktijdige toediening met bètablokkers kan het vasoconstrictieve effect van ergotalkaloïden versterken.

Anesthetica
Anesthetica zoals halothaan en methoxyfluraan kunnen de oxytocische werking van Methergin verminderen (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-inductoren
Sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld nevirapine, rifampicine) verminderen waarschijnlijk de farmacologische activiteit van Methergin.

Glyceryltrinitraat en andere geneesmiddelen tegen angina
Methylergometrine veroorzaakt vasoconstrictie en kan het effect reduceren van glyceryltrinitraat en andere geneesmiddelen tegen angina.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Door zijn sterke uterotonische werking is het gebruik van Methergin tijdens de zwangerschap, de ontsluitings- en uitdrijvingsperiode (tot aan de geboorte van de voorste schouder) gecontra-indiceerd.

Borstvoeding
Van Methergin is gemeld, dat het de melksecretie vermindert. Methylergometrine gaat in de moedermelk over (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Er zijn incidentele meldingen van intoxicatie bij met moedermelk gevoede kinderen geweest, terwijl hun moeder meerdere dagen met Methergin werd behandeld. Een of meer van de volgende symptomen werden waargenomen (en verdwenen na stoppen met de medicatie): verhoogde bloeddruk, bradycardie of tachycardie, braken, diarree, rusteloosheid en convulsies.

Vanwege deze mogelijke bijwerkingen dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Methergin en ten minste 12 uur na toediening van de laatste dosis. De melk die in deze periode is afgekolfd, dient te worden weggegooid.

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

Eventuele beïnvloeding van deze vaardigheden is gezien de indicaties niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en ingedeeld volgens de volgende conventie: Frequentieschatting: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Methergin:

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden	Anafylactische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak	Hoofdpijn
Soms	Duizeligheid, convulsies
Zeer zelden	Hallucinaties
Niet bekend	Paresthesie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden	Tinnitus

Hartaandoeningen

Soms	Pijn op de borst
Zelden	Bradycardie, tachycardie, palpitaties
Zeer zelden	Myocardinfarct, coronaire arteriespasme (zie rubriek 4.4)
Niet bekend	Ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie, angina pectoris (zie rubriek 4.4), atrioventriculair blok

Bloedvataandoeningen

Vaak	Hypertensie (zie rubriek 4.4)
Soms	Hypotensie
Zelden	Vasoconstrictie, vasospasme, arteriespasme

Zeer zelden	Tromboflebitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden	Neusverstopping

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms	Braken, misselijkheid
Zeer zelden	Diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak	Huiderupties
Soms	Hyperhidrose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden	Spierspasmen

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Vaak	Buikpijn (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen: misselijkheid, braken, hyper- of hypotensie, gevoelloosheid, tintelingen en pijn in de extremiteiten, ademhalingsdepressie, convulsies, coma.

Behandeling: symptomatisch met zorgvuldige controle van hart en circulatie en van de ademhaling.
Als sedatie noodzakelijk is, kunnen benzodiazepines gebruikt worden.
Bij ernstige arteriële spasmen vaatverwijders, bv. nitroprussidenatrium, fentolamine of dihydralazine. Wanneer coronaire vaatspasmen optreden dienen deze behandeld te worden met middelen tegen angina (bijv. nitraten).

Medicatiefouten
Onopzettelijke toediening aan pasgeboren kinderen is gemeld. In deze gevallen van onopzettelijke neonatale overdosering zijn symptomen gemeld zoals respiratoire depressie, convulsies, cyanose en oligurie. Bovendien is encefalopathie gemeld bij pasgeboren kinderen waarbij verschijnselen en klachten optraden zoals prikkelbaarheid, agitatie en lethargie. Behandeling dient symptomatisch te zijn; bij ernstige gevallen zijn respiratoire en cardiovasculaire ondersteuning nodig geweest. Fatale gevallen zijn gemeld bij afwezigheid van gepaste behandeling.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oxytocica, ATC-code: G02A B01

Werkingsmechanisme

Methylergometrine, een semisynthetisch derivaat van het natuurlijke moederkoornalkaloïde ergometrine, is een sterk werkzaam en specifiek uterotonicum. Het heeft een sterk activerende werking op glad spierweefsel en verhoogt de basale spanning, frequentie en amplitude van de ritmische contracties. Hier komt de uterotonische werking uit voort. De uterus reageert in de terminale fase van de zwangerschap en met name postpartum sterk op methylergometrine. Vergeleken met de alkaloïden uit de ergotamine-groep is het effect van methylergometrine op de perifere vaten zwak en wordt de bloeddruk zelden verhoogd.

Farmacodynamische effecten

Methylergometrine werkt als een partiële agonist en antagonist op serotonerge, dopaminerge en α-adrenerge receptoren. Deze eigenschappen resulteren in een sterke en selectieve uterotonische werking maar het sluit het optreden van vasoconstrictieve complicaties niet volledig uit (zie rubriek 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De werking van Methergin begint 30 tot 60 seconden na een i.v. toediening, 2 tot 5 minuten na i.m. toediening en houdt aan gedurende 4 tot 6 uur.

Absorptie

Na i.m. injectie van 0,2 mg was de C_{max} 5918 ± 1952 picogram/ml en de t_{max} 0,41 ± 0,21 uur. De absorptie na i.m. injectie is ongeveer 25% hoger dan na orale toediening.

Distributie

Na i.v. injectie wordt methylergometrine binnen 2 tot 3 minuten of minder verdeeld van plasma naar perifere weefsels. Bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers is het verdelingsvolume 56,1 ± 17,0 liter. Methylergometrine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Eén uur na een eenmalige orale toediening van 250 microgram methylergometrine was de moedermelk-/plasmaconcentratie verhouding 0,18 ± 0,03. Het is onbekend of methylergometrine de bloed-hersenbarrière passeert.

Biotransformatie

De metabole route bij de mens is niet onderzocht. In *in-vitro* studies werd demethylering en hydroxylering van de fenyl-ring als metabolisme route aangetoond.

Eliminatie

Na orale toediening is bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers de plasmaklaring van methylergometrine 14,4 ± 4,5 liter per uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 3,29 ± 1,31 uur. Na orale toediening werd ca. 3% van de toegediende dosis onveranderd in de urine aangetroffen. De eliminatie verloopt hoofdzakelijk via de gal in de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van methylergometrine.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maleïnezuur, natriumchloride, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Methergin wordt onverdund toegediend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Eenmaal buiten de koelkast is Methergin nog 14 dagen houdbaar bij een temperatuur beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 5 ampullen à 1 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Methergin, oplossing voor injectie 0,2 mg/ml RVG 03686

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/verlenging van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 juli 2022