

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UTESEL® 0,2 mg/mL IM enjeksiyon için çözelti içeren ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL'lik her bir ampulde

Metilergobasin maleat 0,2 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Berrak, renksiz 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

UTESEL 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 UTESEL (0,2 mg metilergobasin)'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: 0,25-1 mL
- Sezaryen ameliyatlarda, bebeğin doğumu esnasında uterus çeperinin içine: 0,5 mL

İntravenöz Uygulama:

Metilergobasin maleat içeren parenteral preparatlar rutin kullanımda sadece intramüsküler (İ.M.) yoldan uygulanabilir. UTESEL 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 İ.V. yoldan yavaşça verilebilir, bu sırada kan basıncı dikkatle izlenmelidir.

DİKKAT: Belirtilen dozları ve kullanma süresini aşmayınız.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer hastalıklarında kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalardaki etkililiği ve güvenliliği incelenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Metilergobasin 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 Bölüm 4.6)
- Hipersensitivite durumlarında
- Potent sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörü ilaçlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UTESEL ani hipertansiyona ve serebrovasküler olaylara neden olma olasılığı nedeniyle rutin olarak intravenöz yolla uygulanmamalıdır. Eğer intravenöz uygulamanın hayat kurtarma bakımından gerekli olduğu düşünülüyorsa, UTESSEL (metilergobasin maleat) 60 saniyeden daha uzun sürede yavaşça verilmeli ve dikkatli kan basıncı monitörizasyonu yapılmalıdır. İntraarteriyel veya periarteriyel enjeksiyondan kesinlikle kaçınılmalıdır.

Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı riski olan (örn: sigara içme, obezite, diyabet, yüksek kolesterol) kişilerin, metilergobasinin tetiklediği vazospazma bağlı miyokard iskemi ve enfarktüs görülme yatkınlığı fazladır.

Yanlış Kullanım

Metilergobasin maleatın yeni doğanlarda yanlış kullanımına bağlı olarak bildirilen raporlarda belirtilen semptomlar; nefes darlığı, konvülsiyonlar, siyanoz ve oligüridir. Genellikle semptomatik tedavi uygulanır. Ancak ciddi olgularda solunum ve kardiyovasküler destek gerekir. Yeni doğanlarda kullanılan K vitamini ve Hepatit B aşılıları yerine yanlışlıkla uygulanabileceğinden, bu tür kullanım hatalarını önlemek için, UTESSEL yeni doğanlarda uygulanan ilaçlarla bir arada değil, ayrı yerde tutulmalıdır.

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.

UTESEL her 1 mL'sinde 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağı 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 alkaloidi 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. Metilergobasinin tek başına kullanımında etkileşim bildirilmemekle birlikte, potent CYP 3A4 inhibitörleri metilergobasin 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 metilergobasin maleat ile birlikte kullanılması düşünülen diğer ajanların CYP 3A4 enzimi üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır.

CYP 3A4 indükleyicileri

Nevirapin, rifampisin gibi kuvvetli CYP 3A4 indükleyicilerinin metilergobasin maleatın farmakolojik etkilerini azaltabilir.

Beta-Blokerler

Metilergobasin maleat beta-bloker ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Beta-blokerler ile birlikte kullanımı ergot alkaloitlerinin vazokonstriktör etkisini artırabilir.

Anestezikler

Halotan ve metoksifluran gibi anestezikler metilergobasin maleatın oksitosik etkisini azaltabilir.

Gliseril trinitrat ve diğer antianginal ilaçlar

Metilergobasin maleat vazokonstriksiyon meydana getirmesine bağı olarak gliseril trinitratın ve diğer antianginal ilaçların etkisini azaltması beklenmektedir.

Diğer sitokrom P450 izoenzimlerini içeren farmakokinetik etkileşimler bilinmemektedir.

UTESEL (metilergobasin maleat) diğer vazokonstriktörler, ergot alkaloidleri veya prostaglandinler ile aynı zamanda kullanıldığında dikkat edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

UTESEL doğum sonrası ve düşükte endike olduğundan, bu hasta grubu için kullanımı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

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

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.

Laktasyon dönemi:

UTESEL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

UTESEL'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 UTESEL'in emzirme sırasında kullanımı önerilmez.

Son doz uygulandıktan sonra emzirmek için en az 12 saat beklenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Metilergobasin 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 UTESEL kullanımı sırasında araç

ve makine kullanılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, nöbet

Çok seyrek: Baş dönmesi, kulaklarda çınlama, halüsinasyonlar

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Seyrek: Geçici göğüs ağrısı, hipotansiyon

Çok seyrek: Akut miyokard enfarktüsü, arteriyal spazm (koroner ve periferik), bradikardi, taşikardi, palpasyon

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Bacaklarda kramp

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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.

Metilergobasin ergobasinin aşırı dozda alımı ile ilgili raporlar sık olmadığından insanlarda ölümcül doz belirlenmemiştir. Oral LD₅₀ (mg/kg olarak) farelerde 187, sıçanlarda 93 ve tavşanlarda 4,5'dur. Yanlışlıkla metilergobasin 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 hipertonsite 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: Oksitosikler / Ergot alkaloidleri

ATC Kodu: G02AB01

UTESEL'in içerdği metilergobasin maleat etkin maddesi doğrudan uterus düz kası üzerine etki yaparak uterusun ritmik kasılmalarının tonusunu, hızını ve büyüklüğünü artırır. 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 duyarlılığı, gebeliğin sonuna doğru daha büyüktür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 metilergobasin maleat içeren tabletin oral emiliminin oldukça hızlı ve $1,12 \pm 0,82$ saate (t_{maks}) ortalama doruk plazma konsantrasyonun (C_{maks}) 3243 ± 1308 pg/mL olduğunu göstermiştir. 0,2 mg'ın i.m. uygulamasında $0,41 \pm 0,21$ saate (t_{maks}) ortalama doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 5918 ± 1952 pg/mL'dir. Tablet biyoyararlanımı oral uygulanan i.m solüsyon ile aynı ve i.m solüsyonun oral absorpsiyonu 0,1, 0,2 ve 0,4 mg uygulamasında dozla orantılıdır. İntramüsküler olarak uygulandığında metilergobasin maleat çözeltisinin absorpsiyonu tabletten %25 daha fazladır. Metilergobasin maleat tabletlerle süren tedavide, doğum sonrası kadınlarda gastrointestinal emilimin geciktiği (t_{maks} yaklaşık 3 saat) gözlemlenmiştir.

Dağılım:

Farmakokinetik çalışmalar i.v. enjeksiyonu takiben metilergobasin maleatın hızlıca

plazmadan periferel 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.

Biyotransformasyon:

Ergot alkaloidleri karaciğerde metabolize olur, oral alım sonrasındaki biyoyararlanım düşüşü muhtemelen karaciğerdeki ilk geçiş etkisi sebebiyledir.

Eliminasyon:

Maddenin %5'inden azı böbrek yolu ile atılır. Ergot alkaloidleri genelde hepatik metabolizma ve feçes ile atılır. 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 alkaloidleri, diğer vazokonstriktörler, lokal anesteziklerde bu maddeleri içeren ilaçlar, vazopresörler

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 mL'lik amber renkli Tip I cam

3 ve 50 adet ampul içeren 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 Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No: 52 Beykoz/ İSTANBUL

Tel: 0 (216) 320 45 51

Fax: 0 (216) 320 45 56

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

214/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ