美脫琴 糖衣錠
Methergin® Sugar-Coated Tablets

子宮收縮劑

NOVARTIS
衛署藥輸字第 013397 號

敘述及成份
劑型：口服糖衣錠。
主成份：9,10-didehydro-N-[(S)-1-(hydroxymethyl)propyl]-6-methyl-ergoline-8 β-carboxamide hydrogen maleate (=methylergometrine hydrogen maleate, methylergonovine hydrogen maleate 或 methylergobasine hydrogen maleate)。
每顆糖衣錠含有 0.125 毫克的 methylergometrine hydrogen maleate(甲基麥角新素氫順丁烯二酸)。
糖衣錠以口服方式給與。
活性成分 :Methylergometrine。
賦形劑：
Methergin® 美脫琴 ® 糖衣錠：蘋果酸 (malic acic)、硬脂酸、明膠、滑石粉、玉米澱粉、乳糖、紅色氧化鐵、膠態二氧化矽 (silicon dioxide colloidal)、阿拉伯膠、蔗糖、巴西棕櫚臘 (carnauba wax)。

適應症
促進子宮收縮及下列諸症狀之子宮出血預防及治療（胎盤娩出後子宮恢復不全、流產）。
說明：哺乳期不建議使用 Methergin® 美脫琴 ®(見“懷孕及哺乳”)。

用法、用量
本藥需由醫師處方使用
劑量
一般族群
0.125 至 0.25 毫克經口服用 (1 至 2 粒藥錠，每日最多 3 次)，或皮下或肌肉注射 0.5 至 1 毫升 (0.1 至 0.2 毫克)，每日最多 3 次。

禁忌症
- 懷孕期；
- 分娩第一期；在分娩第二期前肩出現之前 (Methergin® 美脫琴 ® 絕對不可以用於引產及促進生產)；
- 嚴重的高血壓；
- 子癲前症或子癲症；
- 血管閉塞性疾病 (包括缺血性心臟病)；
- 敗血病；
- 已知對於 methylergometrine, 麥角生物鹼 (ergot alkaloids) 或 methergin 中之賦形劑過敏者。

警告及注意事項
使用時的一般建議
臀式生產及其他異常生產方式胎兒完全產出之前，或是多胞胎最後一個嬰兒完全產出前，不應給予 Methergin® 美脫琴 ®。
需要在產科護理下，才能有效處理分娩的第三階段。
靜脈注射必須緩慢，且注射時間應多於 60 秒，並且小心監控血壓。
應避免於動脈內或動脈周圍注射。
哺乳
Methergin 可能在哺乳期間對幼童造成副作用，且可能減少乳汁分泌，故不建議在哺乳期間使用。女性在接受 Methergin 治療期間以及使用最後一劑藥物後至少 12 個小時內，不應進行哺乳。不建議使用此段期間內分泌的乳汁。(見“生育年齡婦女、懷孕、哺乳及生殖力”)
高血壓及肝功能或腎功能受損
應注意是否出現輕微或中度的高血壓 (嚴重的高血壓是禁忌症)，以及肝或腎功能受損。
冠狀動脈疾病
罹患冠狀動脈疾病或具有冠狀動脈疾病風險 (如：抽菸、肥胖、糖尿病、高膽固醇) 的病患，可能較容易因 methylergometrine 誘發的血管痙攣現象而導致心肌缺血及梗塞。(見“藥物副作用”)
用藥疏失
曾通報意外將藥物用於新生兒的事件。在新生兒用藥過量的意外案例中，曾通報呼吸抑制、痙攣、發紺及少尿等症狀，此外，亦曾通報呈現煩躁不安、激動及嗜睡等症狀之腦病變。應針對症狀進行治療；在嚴重案例中，必須進行呼吸道及心血管醫療程序。未給予適當治療的案例中，曾有致死事件。(見“過量”)

交互作用
麥角生物鹼為 CYP3A4 的受質。應避免與強效 CYP3A4 抑制劑併用，如巨環內酯類抗生素 (如：troleandomycin、紅黴素、clarithromycin)、人類免疫不全病毒 (HIV) 蛋白酶或反轉錄酶抑制劑 (如：ritonavir、indinavir、nelfinavir、delavirdine) 或 azole 類抗真菌劑 (如：ketoconazole、itraconazole、voriconazole)，這些藥品可能會提升對 methylergometrine 的曝露量與麥角毒性 (四肢及其他組織出現血管痙攣及缺血)。(見“交互作用”)
不建議在產後期間合併使用 Methergin 與 bromocriptine，或與前列腺素合併使用。(見“交互作用”)
若合併使用 Methergin 與效力較低的 CYP3A4 抑制劑 (如：cimetidine、delavirdine、葡萄柚汁、quinupristin、dalfopristin) 或具血管收縮 / 血管加壓作用的藥物，如：triptans ($5HT_{1B/1D}$ 受體促動劑)、擬交感神經藥物、其他麥角生物鹼或 β 阻斷劑，必須特別小心。(見“交互作用”)

駕駛及使用機械
Methylergometrine 可能會造成頭暈目眩及痙攣。因此，駕駛及使用機械時應特別注意。

藥物不良反應
依照國際醫學用語詞典 (MedDRA) 系統器官分類列出的藥物不良反應 (表一)。各系統器官分類依據發生頻率，將藥物不良反應進行排名，由最常發生的反應依序往下排列。在各頻率分組中，再依照藥物不良反應的嚴重程度遞減排列。此外，針對各藥物不良反應，使用下列國際醫學組織委員會 (CIOMS III) 建議的格式表現相對應頻率類別，最常發生的副作用排在前面，使用下列分法：很常見 (≧ 1/10)；常見 (≧ 1/100，< 1/10)；不常見 (≧ 1/1,000，<1/100)；罕見 (≧ 1/10,000，<1/1,000)；非常罕見 (< 1/10,000)。

表一　藥物不良反應

免疫系統	
非常罕見	過敏反應
神經系統	
常見	頭暈
不常見	頭暈目眩、痙攣
非常罕見	幻覺
耳部及內耳	
非常罕見	耳鳴
心臟	
不常見	胸痛
罕見	心跳過慢或過快、心悸
非常罕見	心肌梗塞、冠狀動脈痙攣
血液循環	
常見	高血壓
不常見	低血壓
罕見	血管收縮、血管痙攣、動脈痙攣
非常罕見	血栓性靜脈炎
呼吸系統、胸廓及縱膈膜	
非常罕見	鼻塞
腸胃道	
不常見	嘔吐、噁心
非常罕見	腹瀉
皮膚及皮下組織	
常見	發疹
不常見	多汗
肌肉及結締組織	
非常罕見	肌肉痙攣
懷孕及生產前後期間	
常見	腹痛 (因子宮縮所造成)

上市後自發性通報及文獻案例中的藥物不良反應 (發生頻率未知)
下列藥物不良反應來自 Methergin 的上市後監測報告，包括主動通報案例與相關文獻資料。由於這些不良反應係由規模不明的群體主動通報，在發生頻率上較難取得可靠的估計數據，因而被歸類為發生率未知。依照國際醫學用語詞典 (MedDRA) 系統器官分類列出藥物不良反應。各項「器官系統分類」中，依嚴重程度遞減的順序列出各藥物不良反應。
神經系統疾病：腦血管疾病及感覺異常。
心臟疾病：心室纖維震顫、心室心跳過速、心絞痛及房室傳導阻滯。

交互作用
麥角鹼為 CYP3A4 受質。
交互作用以致不建議併用
CYP3A4 抑制劑
不建議同時併用 Methergin 與其他有效的 CYP3A4 抑制劑 - 巨環類抗生素 (如 : troleandomycin, erythromycin, clarithromycin)、HIV 蛋白醣 / 反轉抑制酶

(如 : ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine) 或 azole 類抗黴菌藥 (如 : ketoconazole, itraconazole, voriconazole)，因可能造成 methylergometrine 接觸量增加及麥角中毒 (ergo toxicity)(血管痙攣、四肢及其他組織缺氧)。(見“警告與注意事項”)

Bromocriptine

不建議於產後期間合併使用溴麥角克普丁 (bromocriptine) 及 Methergin® 美脫琴 ®，因為 methylergometrine 可能會強化其他麥角生物鹼的血管收縮作用。(見“警告與注意事項”)

前列腺素

前列腺素 (如：sulprostone、dinoprostone、misoprostol) 會促進子宮肌層的收縮，因此，Methergin 可能會增強前列腺素對子宮的作用，反之亦然。不建議合併使用這些藥物。(見“警告與注意事項”)

需注意的交互作用

較弱之 CYP3A4 抑制劑

Methergin 與其他較弱之 CYP3A4 抑制劑併用時，也需小心使用，因為可能會提升對 methylergometrine 的曝露量 (如 :cimetidine, delavirdine, 葡萄柚汁 , quinupristin, dalfopristin)。

血管收縮劑、triptans、擬交感神經藥與其他麥角鹼

Methergin 與其他藥物的血管收縮劑或麥角鹼併用時，應小心使用。Methylergometrine 可能會增加其他藥品如 Triptans (5HT1B/1D receptor agonists)，擬交感神經藥 (包括局部麻醉劑) 及其他麥角鹼的血管收縮 / 血管加壓作用。(見“警告與注意事項”)

β 阻斷劑

併用 Methergin 與 β 阻斷劑時應特別小心。若合併使用 β 阻斷劑，可能會增強麥角生物鹼的血管收縮作用。(見“警告與注意事項”)

麻醉劑

如溴氯三氟乙烷 (halothane) 或鹵化甲乙醚 (methoxyflurane) 等麻醉劑，會減少 Methergin® 美脫琴 ® 的催產藥效。(見“用法用量”)

CYP3A4 誘導劑

CYP3A4 的強力誘導劑 (如：nevirapine、rifampicin) 可能會降低 Methergin 的藥物作用。

Glyceryl trinitrate 及其他抗心絞痛藥物

Methylergometrine 會導致血管收縮，並可能降低 glyceryl trinitrate 及其他抗心絞痛藥物的作用。

生育年齡婦女、懷孕、哺乳及生殖力

生育年齡婦女

根據 Methergin 主要適應症並不適用。

懷孕

懷孕期禁止使用 Methergin® 美脫琴 ®，因為它具有強力的子宮收縮作用。

哺乳

曾有報告指出，Methergin® 美脫琴 ® 會減少乳汁分泌，並且會從乳汁中排出（見“臨床藥理學 / 藥動學”）。

已分別有報告指出，母親服用此藥物數日而造成母乳餵食的嬰兒中毒。發現一項或多項以下的症狀（停藥後症狀便消失）：血壓增高、心搏徐緩或心跳過速、嘔吐、腹瀉、不寧、陣攣。

根據造成嬰兒副作用的可能性，及乳汁分泌量的減少，哺乳期不建議服用 Methergin® 美脫琴 ®。女性在接受 Methergin 治療期間以及使用最後一劑藥物後至少 12 個小時內，不應進行哺乳。此段期間內分泌的乳汁應丟棄。(見“警告與注意事項”)

生殖力

根據 Methergin 主要適應症並不適用。

服用過量

症狀

噁心；嘔吐；高血壓或低血壓；麻痺；四肢末端刺痛或疼痛；呼吸被抑制；抽搐；昏迷。

治療

給予高劑量的活性碳以排除口服藥物。

在心血管及呼吸系統嚴密的監控下，根據症狀給予治療。

如果需要鎮靜劑，可以使用 benzodiapines。

如果出現嚴重的小動脈痙攣，應給予血管擴張劑，例如：硝基氰酸鈉 (sodium nitroprusside)、phentolamine、dihydralazine。冠狀動脈狹縮時，應給予心絞痛的治療（如：硝酸鹽）。

用藥疏失

曾通報意外將藥物用於新生兒的事件。在新生兒用藥過量的意外案例中，曾通報呼吸抑制、痙攣、發紺及少尿等症狀，此外，亦曾通報呈現煩躁不安、激動及嗜睡等症狀之腦病變。應針對症狀進行治療，在嚴重案例中，必須進行呼吸道及心血管醫療程序。未給予適當治療的案例中，曾有致死事件。(見“警告與注意事項”)

臨床藥理學

機轉

Methergin® 美脫琴 ® 一種天然產生的麥角新素生鹼 (ergometrine) 的半合成衍生物，是一種強力且具專一性的子宮收縮劑。它直接作用於子宮的平滑肌，並增加節律性收縮的基底張力、頻率及強度。與其他麥角生物鹼相比，它對於心血管及中樞神經系統的影響較不明顯。

藥效學

甲基麥角新鹼強力且具選擇性的作用，是由於其專一性的作用模式，甲基麥角新鹼是血清素、多巴胺及 α- 腎上腺素受體的部分作用劑及拮抗劑。不過，這個劑量並不能完全免除血管收縮的併發症。(見“藥物不良反應”)

藥動學

靜脈注射 Methergin® 美脫琴 ® 開始作用的時間為 30 至 60 秒；肌肉注射為 2 至 5 分鐘；口服為 5 至 10 分鐘，並可持續 4 至 6 小時。

吸收

以禁食且健康的女性自願者所進行的研究顯示，口服 0.2 毫克 Methergin® 美脫琴 ®，達到平均血漿濃度高峰（Cmax）相當迅速，在 1.12 ± 0.82（tmax）小時為 3243 ± 1308 pg/mL。肌肉注射 0.2 毫克的 Cmax 為 5918 ± 1952 pg/mL，出現時間為 0.41 ± 0.21 小時。錠劑的生體可用率與口服肌肉注射溶液相同，且劑量成比例地隨著給予 0.1、0.2 及 0.4 毫克而增加。肌肉注射之後，吸收的範圍約為 25 %，大於口服之後的吸收範圍。連續服用 Methergin® 美脫琴 ® 胃腸吸收會延遲（tmax 約為 3 小時）。

分佈

靜脈注射後，甲基麥角新鹼在 2 至 3 分鐘內，迅速地從血漿中分布至周圍組織。健康的女性受試者，其分布體積為 56.1 ± 17.0 公升。藥物是否會通過血腦屏障則尚未清楚。

代謝

甲基麥角新鹼主要在肝臟中代謝。於人體的代謝過程並未加以研究。體外研究顯示苯環 N- 去甲基作用及羥基化。

排除

健康的女性受試者口服後，血漿清除率為每小時 14.4 ± 4.5 公升，平均的消除半衰期為 3.29 ± 1.31 小時。一份男性受試者的研究顯示，大約只有 3 % 的口服劑量以原始藥物的形式自尿液中排出。本藥主要與膽汁一起從糞便排出體外。Methylergometrine 也會分泌至乳汁中。單劑量投與 250 微克 methylergometrine 一小時後，乳汁 / 血漿濃度的比值為 0.18±0.03。乳汁中，methylergometrine 的半衰期為 2.3±0.3 小時。

線性 / 非線性

錠劑之生體可用率，給予 0.1、0.2 與 0.4 毫克後，暴露量隨劑量成比例增加。

生體可用率 / 生體相等性研究

錠劑之生體可用率與口服肌肉注射液相當。

臨床試驗

Methergin 為已建立產品。近期尚無有關 Methergin 適應症之的臨床數據。

非臨床安全性資料

急性毒性

在給予單次口服劑量後，小鼠與大鼠的 LD50 值分別為 140 及 93 mg/kg。在給予單次的靜脈注射劑量後，小鼠、大鼠、兔子及天竺鼠的 LD50 值分別為 85、23、2 及 45 mg/kg。

目前尚無法判定 methylergometrine 造成基因毒性的可能性。目前為止，尚無研究針對 methylergometrine 的致癌可能性進行評估。目前尚未針對 methylergometrine 進行生殖力及生殖毒性的標準動物實驗。

保存

Methergin® 美脫琴 ® 糖衣錠：不可儲放於超過 30℃之處。

超過包裝上標示“EXP”的日期後，請勿使用。

注意：Methergin® 美脫琴 ® 應放置在兒童無法取得的地方。

製造廠：Novartis Pharma Produktions GmbH
廠　址：Oflingerstrasse 44, D-79664 Wehr, Germany
藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓
電　話：(02)2341-6580

IPL: 16 Jan 2015
TWI-080415