

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cervidil 10 mg vaginálny inzert

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý vaginálny inzert pozostáva z polymérového systému dávkovania liečiva, ktorý nie je biologicky rozložiteľný a obsahuje 10 mg dinoprostónu (prostaglandín E₂) dispergovaného v matrici a uvoľňuje približne 0,3 mg/hodinu dinoprostónu počas 24 hodín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálny inzert

Cervidil sa dodáva ako 0,8 mm tenký, plochý, polopriehľadný polymérový vaginálny inzert obdĺžnikového tvaru (29 mm x 9,5 mm) so zaoblenými hranami, ktorý je vložený do tkaného polyesterového zavádzacieho systému.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vyvolanie dozrievania krčka maternice u pacientok s pôrodom v termíne (od ukončeného 37. týždňa tehotenstva).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Cervidil má podávať iba kvalifikovaný zdravotnícky personál v nemocniciach a na klinikách so špecializovanými pôrodnickými jednotkami so zariadeniami na nepretržité sledovanie plodu a maternice. Po zavedení musia byť činnosť maternice a stav plodu starostlivo a pravidelne sledované.

Dávkovanie

Jeden vaginálny inzert sa zavádza do hornej časti zadnej vaginálnej klenby.

Vaginálny inzert sa má vybrať po 24 hodinách bez ohľadu na to, či proces dozrievania krčka maternice bol dokončený.

S prípadným následným podaním oxytocínu sa odporúča počkať najmenej 30 minút od vybratia vaginálneho inzeru. Odporúča sa iba jedna aplikácia Cervidilu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Cervidilu u tehotných žien mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Podávanie

Cervidil sa má vybrať z mrazničky tesne pred zavedením. Pred použitím sa nemusí rozmrazovať.

Alumíniové vrečko je označené symbolom, kde treba vrečko otvoriť. Vrečko otvorte pozdĺž označenia v hornej časti vrečka. Nepoužívajte nožnice ani iné ostré predmety, ktoré môžu poškodiť zavádzací systém.

Vaginálny inzert sa má zaviesť do hornej časti zadnej vaginálnej klenby s použitím len malých množstiev lubrikantov rozpustných vo vode. Po zavedení vaginálneho inzertu sa môže vyťahovací pásik odstrihnúť nožnicami, ale vždy sa musí ponechať dostatočne dlhý pásik mimo vagíny, aby bolo možné odstránenie inzertu. V žiadnom prípade sa nepokúšajte zahnúť koniec pásky do vagíny, lebo to môže sťažiť vybratie inzertu.

Po zavedení inzertu má pacientka zostať ležať 20 až 30 minút. Keďže dinoprostón sa bude uvoľňovať postupne počas 24 hodín, je dôležité, aby sa v častých pravidelných intervaloch monitorovali kontrakcie matrice a stav plodu.

Odstránenie

Vaginálny inzert sa dá vybrať rýchlo a ľahko opatrným potiahnutím za vyťahovací pásik.

Vaginálny inzert je potrebné vybrať, aby sa podávanie lieku ukončilo, ak je dozrievanie krčka matrice vyhodnotený ako dokončený alebo z akýchkoľvek ďalších dôvodov uvedených nižšie.

1. Začiatok pôrodu. Pre účely vyvolania pôrodu Cervidilom je začiatok pôrodu definovaný ako prítomnosť pravidelných bolestivých kontrakcií matrice každé 3 minúty bez ohľadu na zmenu krčka matrice. Pozornosť treba venovať nasledovnému:
 - (i) Po vyvolaní pravidelných bolestivých kontrakcií Cervidilom sa ich frekvencia ani intenzita neznížia, kým zostane Cervidil zavedený, lebo stále sa uvoľňuje dinoprostón.
 - (ii) Pacientky, najmä tie, ktoré už v minulosti rodili, môžu dostať pravidelné bolestivé kontrakcie bez zjavnej zmeny krčka matrice. Skrátene a rozťahnutie krčka matrice nemusí nastať, kým nedôjde k aktivite matrice. Preto keď zistíte, že došlo k vyvolaniu pravidelných bolestivých kontrakcií zavedeným Cervidilom, vaginálny inzert treba odstrániť bez ohľadu na stav krčka matrice, aby sa zabránilo hyperstimulácii matrice.
2. Spontánne prasknutie blán alebo amniotómia.
3. Každý náznak hyperstimulácie matrice alebo hypertonických kontrakcií matrice.
4. Dôkaz o distrese plodu.
5. Dôkaz o systémových nežiaducich účinkoch dinoprostónu na matku, napr. nevoľnosť, vracanie, hypotenzia alebo tachykardia.
6. Najmenej 30 minút pred začiatkom intravenózneho infúzie oxytocínu, lebo je oveľa vyššie riziko hyperstimulácie, ak sa inzert s dinoprostónom nevyberie pred podaním oxytocínu.

Na jednej strane zavádzacieho systému je otvor, ktorý umožňuje počas výroby vloženie vaginálneho inzertu do zavádzacieho systému. Vaginálny inzert sa zo zavádzacieho systému nemá NIKDY vyberať.

Vaginálny inzert sa zväčší na 2 – 3- násobok svojej pôvodnej veľkosti po jeho odstránení z vagíny a stáva sa pružným.

4.3 Kontraindikácie

Cervidil sa nemá používať ani ponechať zavedený:

1. ak pôrod začal
2. ak sa podávajú oxytociká a/alebo iné liečivá vyvolávajúce pôrod
3. ak by silné a dlhé kontrakcie matrice boli nevhodné, ako napr. u pacientok:
 - a. s predošlou závažnou operáciou matrice, napr. cisársky rez, myomektómia a pod. (pozri časti 4.4 a 4.8)
 - b. s predošlou závažnou operáciou krčka matrice (napr. inú ako biopsia a abrázia krčka matrice) alebo ruptúrou krčka matrice
 - c. s cefalopelvickou disproporciou
 - d. pri nesprávnej polohe plodu

- e. pri podozrení na distress plodu alebo dôkaze o distrese plodu
- 4. ak existuje aktuálne zápalové ochorenie panvy, ak predtým nebola začatá vhodná liečba
- 5. precitlivosť na dinoprostón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- 6. ak počas tejto gravidity existuje placenta praevia alebo nevysvetliteľné vaginálne krvácanie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred použitím Cervidilu sa má starostlivo zhodnotiť stav krčka maternice. Po zavedení sa musia starostlivo a pravidelne monitorovať aktivity maternice a stav plodu kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom. Cervidil sa môže používať iba v nemocniciach a klinikách so špecializovanými pôrodnickými jednotkami so zariadeniami na nepretržité sledovanie plodu a maternice. Ak existuje akýkoľvek náznak komplikácií u matky alebo plodu, alebo v prípade výskytu nežiaducich účinkov, vaginálny inzert sa musí z vagíny odstrániť.

V súvislosti s používaním Cervidilu bola hlásená ruptúra maternice, hlavne u pacientov s kontraindikovanými stavmi (pozri časť 4.3). Preto sa Cervidil nemá podávať pacientom s anamnézou predchádzajúceho cisárskeho rezu alebo s chirurgickým zákrokom na maternici, vzhľadom na potenciálne riziko ruptúry maternice a súvisiacich pôrodných komplikácií.

Ak sú kontrakcie maternice predĺžené alebo nadmerné, je možné, že by mohlo dôjsť k hypertónii alebo ruptúre maternice a vaginálny inzert sa má okamžite odstrániť.

Druhá dávka Cervidilu sa neodporúča, pretože účinky druhej dávky sa neskúmali.

Cervidil sa má používať s opatnosťou u pacientok, ktoré majú v anamnéze hypertonus maternice, glaukóm alebo astmu.

Skúsenosti s použitím Cervidilu u pacientok s ruptúrou vaku blán sú obmedzené. Preto sa má u týchto pacientok používať Cervidil s opatnosťou. Keďže uvoľňovanie dinoprostónu z inzertu môže byť ovplyvnené prítomnosťou amniotickej tekutiny, osobitnú pozornosť treba venovať aktivite maternice a stavu plodu.

Ženy 35-ročné a staršie, ženy s komplikáciami počas gravidity, ako sú napr. gestačný diabetes, arteriálna hypertenzia a hypotyreóza, a tiež ženy v gestačnom veku viac než 40 týždňov majú vyššie popôrodné riziko vzniku diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC). Tieto faktory môžu ďalej zvyšovať riziko vzniku diseminovanej intravaskulárnej koagulácie u žien s farmakologicky vyvolaným pôrodom (pozri časť 4.8). Preto sa uterotonické lieky ako dinoprostón majú u týchto pacientok používať s opatnosťou. Vo fáze tesne po pôrode má lekár starostlivo sledovať skoré prejavy vzniku DIC (napr. fibrinolýza).

Lekár má byť obzvlášť opatrný, lebo tak ako pri iných metódach vyvolania pôrodu, použitie dinoprostónu môže spôsobiť neúmyselnú abrupciu placenty a následnú embolizáciu antigénneho tkaniva, čo môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť vznik anafylaktoidného syndrómu gravidity (embólia plodovou vodou).

Cervidil sa má používať opatrne v prípade viacpočetného tehotenstva. Neboli vykonané žiadne štúdie o použití pri viacpočetnom tehotenstve.

Cervidil sa má používať s opatnosťou u žien, ktoré mali viac než tri pôrody v termíne. Neboli vykonané žiadne štúdie s použitím u žien, ktoré mali viac než tri pôrody v termíne.

Pred podávaním dinoprostónu sa má ukončiť podávanie nesteroidných protizápalových liekov, vrátane kyseliny acetylsalicylovej.

Použitie lieku u pacientok s ochoreniami, ktoré by mohli ovplyvniť metabolizmus alebo vylučovanie dinoprostónu, napr. chorobou pľúc, pečene alebo obličiek nebolo konkrétne skúmané. Použitie lieku u týchto pacientok sa preto neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Cervidilom sa nevykonali žiadne interakčné štúdie. Prostaglandíny zosilňujú uterotonický účinok oxytocík. Z týchto dôvodov sa Cervidil nemá používať súbežne s oxytocikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Cervidil sa nemá použiť počas gravidity pred ukončeným 37. týždňom gestácie.

Dojčenie

Neboli vykonané žiadne štúdie na vyhodnotenie množstva dinoprostónu v kolostru alebo materskom mlieku po použití Cervidilu.

Dinoprostón sa môže vylučovať do kolostra a materského mlieka, ale predpokladá sa, že hladina a dĺžka trvania účinku budú veľmi limitované a nemali by brániť dojčeniu. V klinických štúdiách s Cervidilom neboli pozorované žiadne účinky na dojčených novorodencov.

Fertilita

Netýka sa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami lieku v placebom kontrolovaných klinických štúdiách účinnosti a štúdiách s aktívnymi komparátormi (N = 1 116) boli „porucha srdcovej frekvencie plodu“ (6,9 %), „abnormálne kontrakcie maternice“ (6,2 %) a „abnormálny pôrod ovplyvňujúci plod“ (2,6 %).

Tabuľka nižšie uvádza najdôležitejšie nežiaduce reakcie rozdelené podľa triedy orgánových systémov (TOS) a frekvencie. Ďalej sú uvedené nežiaduce účinky s neznámou frekvenciou pozorované po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách sú uvedené podľa ich výskytu; nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú uvedené ako s neznámou frekvenciou.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			diseminovaná intravaskulárna koagulácia

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			anafylaktická reakcia, precitlivosť
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	porucha srdcovej frekvencie plodu ^{1*}		
Poruchy ciev		hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		ochorenia spojené s respiračným distresom novorodenca	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest		hyperbilirubinémia novorodenca	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	abnormálny pôrod ovplyvňujúci plod ^{2*} , abnormálne kontrakcie maternice, tachysystola maternice, hyperstimulácia maternice, hypertonus maternice, mekónium v amniotickej tekutine	popôrodné krvácanie, predčasné odlúčenie placenty, nízke Apgar skóre, zastavenie pôrodu, choreoamnionitída, atónia maternice	anafylaktoidný syndróm gravidity, syndróm fetálneho distresu ^{3*} úmrtie plodu, narodenie mŕtveho plodu, úmrtie novorodenca ^{4*}
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		pocit pálenia vulvy a vagíny	opuch genitálií
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		febrilné stavy	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			ruptúra maternice

1* „Porucha srdcovej frekvencie plodu“ bola v klinických štúdiách hlásená ako „abnormality srdcovej frekvencie plodu“, „fetálna bradykardia“, „fetálna tachykardia“, „nevysvetliteľná absencia normálnej variability“, „znížená srdcová frekvencia plodu“, „spomalenie srdcovej frekvencie plodu“, „skoré alebo neskoré spomalenia“, „variabilné spomalenia“, „predĺžené spomalenia“.

2* „Abnormálny pôrod ovplyvňujúci plod“ ako výraz pre hyperstimulačný syndróm bol v klinických štúdiách hlásený ako „tachysystola maternice“ kombinovaná s „neskorými spomaleniami“, bradykardiou plodu“ alebo „predĺženými spomaleniami“

3* „Syndróm fetálneho distresu“ bol tiež hlásený ako „acidóza plodu“, „patologické CTG“, „abnormality srdcovej frekvencie plodu“, „intrauterinná hypoxia“ alebo „ohrozujúca asfyxia“. Samotný pojem je nešpecifický, má nízku pozitívnu predpovednú hodnotu a často sa spája s dieťaťom v dobrom stave pri narodení.

4* „Po podaní dinoprostónu bolo hlásené úmrtie plodu, narodenie mŕtveho plodu a úmrtie novorodenca, najmä po výskyte závažných udalostí, ako je ruptúra maternice (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4)“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie alebo precitlivosť môžu viesť k hyperstimulácii maternice s distresom plodu alebo bez distresu plodu. Ak dôjde k distresu plodu, Cervidil treba ihneď vybrať a postupovať v súlade s lokálnym protokolom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Uterotoniká, prostaglandíny, ATC kód: G02AD02

Prostaglandín E₂ (PGE₂) je prirodzene vyskytujúca sa látka, ktorá sa nachádza v nízkych koncentráciách vo väčšine telesných tkanív. Pôsobí ako lokálny hormón.

Prostaglandín E₂ hrá dôležitú rolu v komplexnom súbore biochemických a štrukturálnych zmien, ktoré zabezpečujú dozrievanie krčka maternice. Dozrievanie krčka maternice zahŕňa transformáciu krčku maternice, ktorý sa musí zmeniť z tuhej štruktúry na mäkkú a dilatovanú konfiguráciu, aby sa umožnil prechod plodu cez pôrodný kanál. Tento proces zahŕňa aktiváciu enzýmu kolagenázy, ktorý je zodpovedný za štiepenie kolagénu.

Lokálne podanie dinoprostónu do krčka maternice napomáha dozretiu krčka maternice, ktoré potom vyvolá následné udalosti, a tým úplný pôrod.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

PGE₂ sa rýchlo metabolizuje hlavne v tkanive syntézy. Množstvo, ktoré nepodľahne lokálnej inaktivácii, sa z obehu rýchlo vytratí s odhadovaným polčasom 1 až 3 minúty.

Medzi uvoľňovaním PGE₂ a plazmatickými koncentraciami jeho metabolitu PGE_m sa nepodarilo zistiť žiadnu koreláciu. Relatívne príspevky endogénne a exogénne uvoľneného PGE₂ k plazmatickým hladinám metabolitu PGE_m sa nedali určiť.

Zásobník 10 mg dinoprostónu slúži na udržiavanie kontrolovaného a konštantného uvoľňovania.

Miera uvoľňovania je asi 0,3 mg za hodinu počas 24 hodín u žien s neporušenými blanami, kým uvoľňovanie je vyššie a variabilnejšie u žien s predčasným prasknutím blán. Cervidil uvoľňuje dinoprostón do cervikálneho tkaniva kontinuálne s rýchlosťou umožňujúcou progresiu dozrievania krčka maternice až do jej dokončenia pri takom vybavení, aby sa zdroj dinoprostónu mohol odstrániť, ak lekár rozhodne, že krček maternice je pripravený alebo pôrod sa už začal, kedy už ďalší dinoprostón nie je potrebný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie ukázali, že dinoprostón je látka pôsobiaca lokálne, ktorá sa rýchlo inaktivuje, a tak nemá významnú systémovú toxicitu.

Hydrogél a polyesterový polymér sú inertné zlúčeniny a sú dobre lokálne tolerované.

Reprodukčná toxicita, genotoxické a karcinogénne účinky polymérov neboli skúmané, ale systémová expozícia je zanedbateľná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sieťovaný makrogol (hydrogél)

polyesterová priadza

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v mrazničke (-10 až -25 °C). Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Pred použitím netreba rozmraziť.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každý vaginálny inzert je samostatne balený vo fóliovom vrecku, ktoré je vyrobené z laminovanej alumíniovej/polyetylénovej fólie a je balený v škatuľke.

Balenie obsahuje 5 vaginálnych inzertov.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Cervidil sa má vybrať z mrazničky tesne pred jeho zavedením.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

FERRING Slovakia s.r.o.
Prievozska 4D, Blok E
821 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

81/0379/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2021