

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervidil 10 mg vaginální inzert

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden vaginální inzert se skládá z biologicky neodbouratelného polymerního systému pro podání léčiva obsahující dinoprostonom 10 mg (prostaglandin E₂) dispergovaného v celé jeho matrici, který se uvolňuje rychlostí přibližně 0,3 mg za hodinu po dobu 24 hod.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální inzert.

Přípravek Cervidil je dodáván jako 0,8 mm tenký, plochý, semitransparentní polymerní vaginální inzert, obdélníkového tvaru (29 mm na 9,5 mm) se zaoblenými rohy a je umístěn v systému pro vytáhnutí z tkaného polyesteru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zahájení dozrávání děložního hrdla u pacientek v termínu porodu (od 37. dokončeného týdne těhotenství).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Cervidil mají podávat pouze vyškolení zdravotníci pracovníci v nemocnicích se specializovanými porodnickými jednotkami vybavenými zařízeními pro nepřetržité sledování plodu a děložní činnosti.

Po zavedení přípravku je třeba pečlivě a nepřetržitě sledovat aktivitu dělohy a stav plodu.

Dávkování

Jeden vaginální inzert se podává vysoko do zadní poševní klenby.

Vaginální inzert se má vyjmout po 24 hodinách nezávisle na tom, zda bylo dosaženo stavu zralého hrdla.

S případným následným podáním oxytocinu se doporučuje vyčkat nejméně 30 minut od vyjmutí vaginálního inzertu. Doporučuje se pouze jedna aplikace přípravku Cervidil.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cervidil nebyla hodnocena u těhotných žen mladších než 18 let věku. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Podávání

Přípravek Cervidil má být vyjmut z mrazničky bezprostředně před zavedením. Před použitím není nutno jej nechat roztát.

Na straně sáčku je „značka pro odtržení“. Otevřete sáček podél značky pro odtržení napříč horní částí sáčku. Nepoužívejte nůžky ani jiné ostré předměty, které by mohly přerušit systém pro vytažení.

Zaveďte vaginální inzert vysoko do zadní poševní klenby za použití pouze malého množství, ve vodě rozpustného lubrikantu, který slouží k usnadnění zavedení vaginálního inzertu. Po zavedení vaginálního inzertu je možno odštíhnout přesahující pásku pro vytažení nůžkami, je však třeba dbát na to, aby byla páska pro vytažení dostatečně dlouhá. V žádném případě nezkoušejte zastrčit konec pásky do vagíny, protože by to mohlo významně ztížit vytažení.

Pacientka musí po zavedení zůstat ležet 20 až 30 minut. Protože dinoproston se bude uvolňovat kontinuálně 24 hodin, je důležité často a v pravidelných intervalech monitorovat děložní stahy a stav plodu.

Vyjmutí

Vaginální inzert je možno rychle a snadno vyjmout lehkým tahem za pásku k vytažení.

K ukončení podávání léku je nezbytné vyjmout vaginální inzert, když je dozrávání hrdla vyhodnoceno jako dokončené nebo z kteréhokoli z níže uvedených důvodů.

1. Začátek porodu. Pro účely indukce porodu přípravkem Cervidil je začátek porodních stahů definován jako přítomnost pravidelných bolestivých kontrakcí s výskytem jednou za 3 minuty, nezávisle na jakýchkoli změnách hrdla. Je důležité si uvědomit dvě důležité skutečnosti:
 - (i) Pokud již po podání přípravku Cervidil začaly a trvají pravidelné, bolestivé kontrakce, ke snížení jejich frekvence ani intenzity nedojde po dobu, kdy bude Cervidil *in situ*, protože dinoproston je nadále podáván.
 - (ii) Pacientky, zejména multipary, mohou mít pravidelné bolestivé kontrakce bez jakékoli patrné změny hrdla. Zkrácení nebo dilatace cervixu se nemusí objevit do doby, kdy se již rozvinula děložní činnost. To znamená, že pokud se již pravidelná bolestivá děložní činnost rozvinula s přípravkem Cervidil *in situ*, má být vaginální inzert vyjmut, nezávisle na stavu hrdla, aby se předešlo riziku hyperstimulace dělohy.
2. Spontánní ruptura plodových blan nebo amniotomie.
3. Jakékoli známky děložní hyperstimulace nebo hypertonických děložních stahů.
4. Průkaz tísně plodu.
5. Průkaz systémových nežádoucích účinků dinoprostonu u matky jako jsou nauzea, zvracení, hypotenze nebo tachykardie.
6. Nejméně 30 minut před zahájení infuze oxytocinu, protože při neodstranění dinoprostonu před podáním oxytocinu je mnohem větší riziko hyperstimulace dělohy.

Otvor na jedné straně systému pro vytažení slouží pouze k tomu, aby umožnil výrobci umístit při výrobě vaginální inzert do systému pro vytažení. Vaginální inzert nemá být NIKDY vytahován ze systému pro vytažení.

Po vyjmutí přípravku z pochvy dojde k zvětšení objemu (nabobtnání) systému vaginálního inzertu na dvoj- až trojnásobek původní velikosti, a systém bude ohebný.

4.3 Kontraindikace

Cervidil se nesmí použít nebo ponechat v místě zavedení:

1. Po zahájení porodu.
2. Po podání přípravků s oxytocinovým účinkem a/nebo jiných léků indukujících porod.
3. Když silné a prolongované děložní kontrakce by byly nepřiměřené, například u pacientek:
 - a. které již dříve podstoupily velkou operaci na děloze, např. císařský řez, myomektomie atd. (viz body 4.4 a 4.8)
 - b. které dříve podstoupily velkou operaci děložního čípku (např. jinou než biopsie a cervikální abraze) nebo prodělaly rupturu děložního hrdla

- c. s cefalopelvickou disproporcí
 - d. s malprezentací plodu
 - e. s podezřením na nebo průkazem tísně plodu
4. Když aktuálně probíhá zánětlivé pánevní onemocnění, pokud již nebyla zahájena adekvátní léčba.
 5. Při hypersenzitivitě na dinoproston nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
 6. V přítomnosti placenta previa nebo při nevysvětleném vaginálním krvácení v průběhu současného těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před použitím přípravku Cervidil je třeba pečlivě zhodnotit stav děložního hrdla. Po zavedení musí být vyškoleným zdravotnickým pracovníkem pečlivě a pravidelně monitorována aktivita dělohy a stav plodu. Přípravek Cervidil smí být použit pouze v nemocnicích se specializovanými porodnickými jednotkami vybavenými zařízeními pro nepřetržité sledování děložní činnosti a plodu. Pokud jsou u matky nebo plodu přítomny jakékoliv náznaky komplikací, nebo objeví-li se nežádoucí účinky, je třeba vaginální inzert z pochvy vyjmout.

V souvislosti s použitím přípravku Cervidil byla popsána ruptura dělohy, hlavně u pacientek s výše uvedenými kontraindikacemi (viz bod 4.3). Přípravek Cervidil proto nemá být, vzhledem k potenciálnímu riziku ruptury dělohy a doprovázejících gynekologických komplikací, podáván pacientkám s anamnézou císařského řezu nebo operace dělohy.

Pokud trvají děložní stahy déle nebo jsou příliš silné, mohlo by dojít k rozvoji hypertonie dělohy nebo její ruptuře, a proto má být vaginální inzert ihned vyjmut.

Druhá dávka přípravku Cervidil se nedoporučuje, protože účinky druhé dávky nebyly zkoumány.

Přípravek Cervidil má být používán s opatrností u pacientek s anamnézou dřívějšího děložního hypertonu, glaukomu nebo astmatu.

Jsou k dispozici jen omezené zkušenosti s přípravkem Cervidil u pacientek s rupturou plodových blan. Přípravek Cervidil má proto být u těchto pacientek používán se zvýšenou opatrností. Vzhledem k tomu, že přítomnost plodové vody může ovlivnit uvolňování dinoprostonu z inzertu, je zde třeba věnovat zvláštní pozornost děložní činnosti a stavu plodu.

Ženy věku 35 let a starší, ženy s komplikacemi v průběhu těhotenství, jako například těhotenský diabetes, arteriální hypertenze a hypotyreóza, a ženy v gestačním věku vyšším než 40 týdnů mají zvýšené riziko poporodní diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Tyto faktory mohou navíc zvýšit riziko diseminované intravaskulární koagulace u žen s farmakologicky indukovaným porodem (viz bod 4.8). Z těchto důvodů mají být uterotonika, jako je dinoproston, použity u těchto žen se zvýšenou opatrností. V bezprostřední poporodní fázi se má lékař zaměřit na případný vznik časných známek rozvoje DIC (např. fibrinolýza).

Lékař má počítat s tím, podobně jako u jiných metod indukce porodu, že použití dinoprostonu může vést k nechtěné abrupci placenty a následné embolizaci antigenní tkáně, což může ve vzácných případech způsobit rozvoj anafylaktoidního těhotenského syndromu (embolie plodovou vodou).

Při mnohočetném těhotenství musí být přípravek Cervidil používán opatrně. Nebyly provedeny žádné studie u mnohočetného těhotenství.

Přípravek Cervidil má být používán opatrně u žen, které již měly více než tři donošená těhotenství. Nebyly provedeny žádné studie u žen s více než třemi porody v termínu.

Před podáváním dinoprostonu má být ukončena léčba nesteroidními protizánětlivými léky, včetně kyseliny acetylsalicylové.

Nebylo cíleně zkoumáno použití přípravku u pacientek s onemocněním, které by mohlo nepříznivě ovlivnit metabolismus nebo vylučování dinoprostonu, např. onemocnění plic, jater nebo ledvin. Použití přípravku u těchto pacientek se proto nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí zaměřené specificky na přípravek Cervidil. Prostaglandiny zesilují uterotonický účinek léků s oxytocinovým účinkem. Přípravek Cervidil proto nemá být používán současně s použitím léků s oxytocinovým účinkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Cervidil nemá být používán v průběhu těhotenství před dokončeným 37. týdnem těhotenství.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící množství dinoprostonu v kolostru nebo mateřském mléce po použití přípravku Cervidil.

Dinoproston může být vylučován do kolostra a mateřského mléka, očekává se však, že jeho koncentrace a trvání vylučování by měly být velmi omezené a neměly by bránit v kojení. V klinických studiích s přípravkem Cervidil nebyly pozorovány žádné účinky na kojené novorozence.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a studiích s aktivními komparátory, které hodnotily účinnost (n=1 116), byly „porucha srdečního rytmu plodu“ (6,9 %), „abnormální děložní stahy“ (6,2 %) a „abnormální porod s nepříznivým vlivem na plod“ (2,6 %).

Následující tabulka obsahuje hlavní nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů (TOS) a frekvencí. Nežádoucí účinky pozorované po uvedení na trh jsou uvedeny s frekvencí není známo.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny podle jejich incidence; nežádoucí účinky hlášené v době po registraci jsou uvedeny ve sloupci s frekvencí není známo.

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Diseminovaná intravaskulární koagulace

Třída orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce Hypersensitivita
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	
Srdeční poruchy	Porucha srdeční frekvence plodu ^{1*}		
Cévní poruchy		Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Stavy související s respirační tísní novorozence	
Gastrointestinální poruchy			Bolest břicha, Nauzea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest		Novorozenecká hyperbilirubinemie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím	Abnormální kontrakce s nepříznivým vlivem na plod ^{2*} Abnormální děložní kontrakce, děložní tachysystolie, hyperstimulace dělohy, děložní hypertonus Mekonium v plodové vodě	Poporodní krvácení, Předčasná separace placenty, Nízké Apgar skóre Zástava kontrakcí Chorioamnionitida Atonie dělohy	Anafylaktoidní těhotenský syndrom Syndrom tísně plodu ^{3*} Úmrtí plodu, porod mrtvého dítěte, úmrtí novorozence ^{4*}
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Pocit pálení vulvy a pochvy	Otok genitálu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		horečka	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Ruptura dělohy

1* „Porucha srdeční frekvence plodu” byla v klinických studiích hlášena jako „abnormality srdeční frekvence plodu”, „fetální bradykardie”, „fetální tachykardie”, „nevysvětlené chybění normální variability”, „snížení srdeční frekvence plodu”, „zpomalení srdeční frekvence plodu”, „časné nebo pozdní zpomalení”, „variabilní zpomalení”, „déle trvající zpomalení”.

2* „Abnormální kontrakce s nepříznivým vlivem na plod” jako výraz hyperstimulačního syndrom byly v klinických studiích hlášeny jako „děložní tachysystolie” v kombinaci s „pozdní decelerací“, „fetální bradykardie” nebo „déle trvající zpomalení”

3* „Syndrom tísně plodu” byl hlášen také jako „fetální acidóza”, „patologická kardiokografie”, „abnormality srdeční frekvence plodu”, „nitroděložní hypoxie” nebo „hrozící asfyxie”. Termín samotný je nespecifický, má nízkou pozitivní předpovědní hodnotu a je často spojen s novorozencem v dobrém stavu po porodu.

5* Úmrtí plodu, porod mrtvého dítěte a úmrtí novorozence byly hlášeny po podání dinoprostonu, zejména v souvislosti se závažnými příhodami, jako je ruptura dělohy (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování nebo hypersenzitivita mohou vést k hyperstimulaci děložního svalu s tísní plodu nebo bez tísně plodu. V případě výskytu tísně plodu přípravek Cervidil okamžitě vyjměte a postupujte v opatřeních v souladu s místními doporučeními.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná gynekologika, uterotonika, prostaglandiny

ATC kód: G02AD02

Prostaglandin E₂ (PGE₂) je látka, která se přirozeně vyskytuje v nízkých koncentracích ve většině tkání organismu. Působí jako lokální hormon.

Prostaglandin E₂ je důležitý faktor, který se uplatňuje v rámci komplexních biochemických a strukturálních změn v průběhu zrání hrdla. Zrání hrdla spočívá v transformaci děložního hrdla, které se musí z rigidní struktury přeměnit na měkkou, dilatovanou konfiguraci, která umožní průchod plodu porodním kanálem. Tento proces zahrnuje aktivaci enzymu kolagenázy, která je odpovědná za rozkládání kolagenu.

Lokální podání dinoprostonu blízko cervixu vede k dozrávání hrdla, které pak indukuje následné pochody, které dokončí porod.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

PGE₂ se rychle metabolizuje primárně v tkáni syntézy. Veškerý PGE₂, který nepodléhá lokální inaktivaci, se rychle vylučuje z oběhu s poločasem, který se zpravidla odhaduje na 1-3 minuty.

Nebylo možno zjistit žádnou korelaci mezi uvolňováním PGE₂ a plazmatickou koncentrací jeho metabolitu PGE_m. Nebylo možno určit relativní podíly endogenně a exogenně uvolněného PGE₂ na koncentracích metabolitu PGE_m v plazmě.

Inzert s 10 mg dinoprostonu slouží k udržení řízeného a konstantního uvolňování. Rychlost uvolňování u žen s intaktními plodovými blánami je přibližně 0,3 mg za hodinu v průběhu 24 hodin, zatímco toto uvolňování je vyšší a proměnlivější u žen s předčasnou rupturou plodových blan. Přípravek Cervidil uvolňuje dinoproston do tkáně cervixu kontinuální rychlostí, která dovoluje progresi dozrávání hrdla až do jejího dokončení, a je zde možnost vyjmout inzertu s dinoprostodem, pokud lékař rozhodne, že dozrávání hrdla je již dokončeno nebo že již začaly porodní stahy, a proto již není zapotřebí další působení dinoprostonu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie prokázaly, že dinoproston je lokálně působící látka, která podléhá rychlé inaktivaci a nemá tudíž žádné významné systémové toxické účinky.

Hydrogelové a polyesterové polymery jsou inertní sloučeniny s dobrou lokální snášenlivostí.

Reprodukční toxicita, genotoxicita ani karcinogenní účinky těchto polymerů nebyly zkoumány, jejich systémová expozice je však zanedbatelná.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Síťovaný makrogol 8000 (hydrogel)

Tkaná polyesterová folie

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v mrazničce (-10 °C až -25 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Před použitím není nutné rozmrazovat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Každý vaginální inzert je uložen ve vlastním zataveném sáčku vyrobeném z vrstvené folie AL/PE a je balený v krabičce.

Balení obsahuje 5 vaginálních inzertů.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Cervidil má být krátce před zavedením vyjmut z mrazničky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FERRING Pharmaceuticals CZ s.r.o.

K Rybníku 475

252 42 Jesenice u Prahy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

54/553/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 9. 2021