

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervidil, 10 mg, system terapeutyczny dopochwowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy system terapeutyczny dopochwowy składa się z nieulegającego biodegradacji polimerowego urządzenia do podawania leku, zawierającego 10 mg dinoprostonu (Prostaglandyny E2) rozproszonego w jego macierzy i uwalniającego około 0,3 mg/godzinę dinoprostonu przez okres 24 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System terapeutyczny dopochwowy.

Cervidil ma postać cienkiego, płaskiego, półprzezroczystego polimerowego systemu terapeutycznego dopochwowego o grubości 0,8 mm, który ma kształt prostokąta (29 mm na 9,5 mm) z zaokrąglonymi narożnikami i jest umieszczony w aplikatorze z dzianej przędzy poliestrowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wywołanie dojrzewania szyjki macicy u pacjentek, w terminie porodu (od 37 ukończonych tygodni ciąży).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cervidil powinien być podawany wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny w szpitalach i klinikach ze specjalistycznymi oddziałami położniczymi wyposażonymi w urządzenia do stałego monitorowania płodu i macicy.

Po aplikacji, należy uważnie i regularnie monitorować aktywność macicy i stan płodu.

Dawkowanie

Jeden system terapeutyczny dopochwowy wprowadza się wysoko do tylnego sklepienia pochwy.

System terapeutyczny dopochwowy należy usunąć po 24 godzinach, niezależnie od tego, czy uzyskano dojrzewanie szyjki macicy.

Jeśli w następnej kolejności podaje się oksytocynę, zaleca się odczekanie co najmniej 30 minut po usunięciu systemu terapeutycznego dopochwowego. Zaleca się tylko jedną aplikację Cervidil.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Cervidil u kobiet w ciąży poniżej 18 roku życia. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie

Cervidil należy wyjąć z zamrażarki tuż przed podaniem. Nie wymaga rozmrażania przed użyciem.

Z jednej strony foliowej torebki znajduje się znak wskazujący miejsce jej otwierania. Opakowanie należy otworzyć wzdłuż wskazanego znaku w poprzek górnej części torebki. Nie należy używać nożyczek ani innych ostrych przedmiotów, które mogą przeciąć aplikator.

System terapeutyczny dopochwowy należy wprowadzić wysoko do tylnego sklepienia pochwy, używając niewielkiej ilości rozpuszczalnego w wodzie środka poślizgowego w celu ułatwienia wprowadzenia. Po umieszczeniu systemu terapeutycznego dopochwowego, tasiemkę do usuwania można skrócić nożyczkami, upewniając się, że wystaje z pochwy na tyle, aby umożliwić usunięcie systemu. Nie należy podejmować próby schowania końca tasiemki w pochwie, ponieważ może to utrudnić usunięcie systemu.

Pacjentka powinna pozostać w pozycji leżącej przez 20 do 30 minut po wprowadzeniu systemu. Ponieważ dinoproston będzie uwalniany w sposób ciągły przez 24 godziny, niezbędne jest monitorowanie skurczów macicy i stanu płodu w częstych i regularnych odstępach czasu.

Usuwanie

System terapeutyczny dopochwowy można szybko i łatwo usunąć poprzez delikatne pociągnięcie tasiemki aplikatora.

Konieczność usunięcia systemu terapeutycznego dopochwowego w celu zakończenia podawania leku występuje po stwierdzeniu, że dojrzewanie szyjki macicy jest zakończone lub z któregośkolwiek z wymienionych poniżej powodów.

1. Rozpoczęcie porodu. W rozumieniu indukcji porodu produktem leczniczym Cervidil, rozpoczęcie porodu definiuje się jako obecność regularnych bolesnych skurczów macicy występujących co 3 minuty, niezależnie od zmian szyjkowych. Należy zwrócić uwagę na dwie ważne kwestie:
 - (i) Po wywołaniu regularnych, bolesnych skurczów za pomocą produktu leczniczego Cervidil, nie zmniejszaj one częstości ani intensywności tak długo, jak Cervidil pozostanie *in situ*, ponieważ dinoproston jest nadal podawany.
 - (ii) Pacjentki, szczególnie wieloródki, mogą rozwijać regularne bolesne skurcze bez widocznej zmiany szyjki macicy. Skrócenie i rozwarcie szyjki macicy może nie wystąpić, dopóki nie wystąpi aktywność skurczowa macicy. Z tego powodu, gdy regularna bolesna aktywność skurczowa macicy zostanie wywołana produktem leczniczym Cervidil *in situ*, system terapeutyczny dopochwowy należy usunąć niezależnie od stanu szyjki macicy, aby uniknąć ryzyka hiperstymulacji macicy.
2. Spontaniczne pęknięcie błon płodowych lub amniotomia
3. Jakiegokolwiek oznaki hiperstymulacji macicy lub hipertonicznych skurczów macicy
4. Oznaki zagrożenia płodu
5. Oznaki ogólnoustrojowych działań niepożądanych dinoprostonu u matki, takich jak nudności, wymioty, niedociśnienie lub tachykardia
6. Co najmniej 30 minut przed rozpoczęciem dożylnego wlewu oksytocyny, ponieważ istnieje o wiele większe ryzyko hiperstymulacji, jeśli źródło dinoprostonu nie zostanie usunięte przed podaniem oksytocyny

Otwór z jednej strony aplikatora jest obecny wyłącznie po to, aby umożliwić wytwórcy umieszczenie systemu terapeutycznego dopochwowego w aplikatorze w trakcie procesu wytwarzania. Systemu terapeutycznego dopochwowego nie należy NIGDY wyjmować z aplikatora.

Po usunięciu produktu z pochwy, system terapeutyczny dopochwowy będzie powiększony 2-3 krotnie w stosunku do wymiarów początkowych i będzie elastyczny.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Cervidil nie należy stosować lub pozostawiać w pochwie:

1. Gdy poród się rozpoczął.
2. Gdy podaje się leki stymulujące skurcze macicy i (lub) stosuje inne środki indukujące poród
3. Gdy silne przedłużone skurcze macicy byłyby niewłaściwe, tak jak u pacjentek:
 - a) które miały uprzednio duże zabiegi chirurgiczne na macicy, np. cesarskie cięcie, wyłuszczenie mięśniaków macicy itp. (patrz punkt 4.4 i 4.8)
 - b) które miały uprzednio duże zabiegi chirurgiczne na szyjce macicy (np. inne niż biopsja i usunięcie nadżerki) lub pęknięcie szyjki macicy
 - c) u których występuje niewspółmierność maczyno-płodowa
 - d) u których występuje nieprawidłowe położenie płodu

- e) u których istnieje podejrzenie lub oznaki zagrożenia płodu
- 4. Gdy stwierdza się chorobę zapalną miednicy mniejszej, o ile nie wdrożono wcześniej odpowiedniego leczenia
- 5. W przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- 6. Gdy stwierdza się łożysko przodujące lub niewyjaśnione krwawienie z pochwy podczas obecnej ciąży

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed użyciem produktu leczniczego Cervidil należy dokładnie ocenić stan szyjki macicy. Po umieszczeniu produktu leczniczego w pochwie aktywność macicy i stan płodu powinny być uważnie i regularnie monitorowane przez wykwalifikowany personel medyczny. Cervidil można stosować tylko w szpitalach i klinikach posiadających wyspecjalizowane oddziały położnicze z urządzeniami do ciągłego monitorowania płodu i macicy. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek oznaki powikłań matczyńskich lub płodowych lub jeśli wystąpią działania niepożądane, należy usunąć system terapeutyczny dopochwowy z pochwy.

Zgłaszano przypadki pęknięcia macicy w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Cervidil, głównie u pacjentek z przeciwwskazaniami do jego stosowania (patrz punkt 4.3). Zważywszy na potencjalne ryzyko pęknięcia macicy i związanych z tym powikłań położniczych, nie należy podawać produktu leczniczego Cervidil pacjentkom, które przeżyły cięcie cesarskie lub zabiegi chirurgiczne na macicy.

Jeśli skurcze macicy są przedłużone lub nadmierne, istnieje możliwość wystąpienia hipertonii lub pęknięcia macicy i system terapeutyczny dopochwowy należy natychmiast usunąć.

Nie zaleca się podawania drugiej dawki produktu leczniczego Cervidil, ponieważ nie badano efektu działania drugiej dawki.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Cervidil u pacjentek z hipertonią macicy w wywiadzie, jaskrą lub astmą.

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Cervidil u pacjentek, u których doszło do pęknięcia błon płodowych, jest ograniczone. W związku z tym Cervidil należy stosować u tych pacjentek z zachowaniem ostrożności. Zważywszy na to, że obecność płynu owodniowego może wpływać na uwalnianie dinoprostonu z wkładki, szczególną uwagę należy zwracać na aktywność macicy i stan płodu.

U kobiet w wieku 35 lat i starszych, kobiet z powikłaniami w ciąży, takimi jak cukrzyca ciążowa, nadciśnienie tętnicze i niedoczynność tarczycy, oraz u kobiet w ciąży trwającej dłużej niż 40 tygodni istnieje większe poporodowe ryzyko rozwoju rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Czynniki te mogą dodatkowo zwiększać ryzyko rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego u kobiet, u których poród indukuje się farmakologicznie (patrz punkt 4.8). Z tego względu leki uterotoniczne, takie jak dinoproston należy stosować ostrożnie u takich kobiet. W bezpośredniej fazie poporodowej lekarz powinien zwracać pilną uwagę na możliwość wystąpienia wczesnych oznak rozwijającego się rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (np. fibrynoliza).

Lekarz powinien zachować czujność, gdyż, tak jak w przypadku innych metod indukcji porodu, stosowanie dinoprostonu może skutkować nieumyślnym odklejeniem łożyska i w następstwie embolizacją tkanką antygenową, powodując w rzadkich przypadkach rozwój anafilaktoidalnego zespołu ciążowego (zator płynem owodniowym (ang. Amniotic Fluid Embolism)).

Cervidil należy stosować ostrożnie w przypadku ciąży mnogiej. Nie przeprowadzono badań dotyczących ciąży mnogiej.

Cervidil należy stosować ostrożnie, gdy kobieta miała więcej niż trzy porody o czasie. Nie przeprowadzono badań u kobiet z więcej niż trzema porodami o czasie.

Przed podaniem dinoprostonu należy przerwać podawanie leków zawierających niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy.

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu u pacjentek z chorobami, które mogą wpływać na metabolizm lub wydalanie dinoprostonu, np. chorobami płuc, wątroby lub nerek. Nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Cervidil. Prostaglandyny nasilają działanie skurczowe leków stymulujących skurcze macicy i dlatego produktu leczniczego Cervidil nie należy stosować jednocześnie z lekami stymulującymi skurcze macicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Cervidil nie należy stosować w ciąży przed upływem 37 zakończonych tygodni ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących ilości dinoprostonu w sianie lub mleku matek po zastosowaniu produktu leczniczego Cervidil.

Dinoproston może przenikać do siary i mleka matki, ale przypuszcza się, że stężenia oraz czas przenikania są bardzo ograniczone i nie powinny stanowić przeszkody dla karmienia piersią. W badaniach klinicznych nie obserwowano wpływu produktu leczniczego Cervidil na noworodki karmione piersią.

Płodność

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności kontrolowanych placebo i czynną substancją porównawczą (N=1116) były "zaburzenia rytmu serca płodu" (6,9%), "nieprawidłowe skurcze macicy" (6,2%) oraz "nieprawidłowa akcja porodowa wpływająca na stan płodu" (2,6%).

Poniższa tabela przedstawia główne działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Dodatkowo, działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu są wymienione z nieznaną częstotliwością.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych przedstawione są zgodnie z częstością ich występowania; działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu przedstawione są w kolumnie częstość nie znana.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca płodu ^{1*}		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zespół zaburzeń oddychania noworodka	
Zaburzenia żołądka i jelit			Ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hyperbilirubinemia u noworodka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Nieprawidłowa akcja porodowa wpływająca na stan płodu ^{2*} Nieprawidłowe skurcze macicy (tachysystole, hiperstymulacja, hipertonia) Obecność smółki w płynie owodniowym	Krwotok poporodowy Przedwczesne odklejenie łożyska Niska punktacja Apgar Zatrzymanie akcji porodowej Zapalenie błon płodowych Atonia macicy	Anafilaktoidalny zespół ciążowy Zespół cech zagrożeń płodu ^{3*} Śmierć płodu, poród martwego płodu, śmierć noworodka ^{4*}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Uczucie pieczenia pochwy i sromu	Obrzęk narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia gorączkowe	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Pęknięcie macicy

1* „Zaburzenia rytmu serca płodu” zgłaszano w badaniach klinicznych jako „nieprawidłowy rytm serca płodu”, „bradykardia u płodu”, „tachykardia u płodu”, „niewyjaśniony brak naturalnej zmienności”, „zmniejszona częstość rytmu serca płodu”, „zwolnienie rytmu serca płodu”, „wczesne lub późne deceleracje”, „zmienne deceleracje”, „przedłużone deceleracje”.

2* „Nieprawidłowa akcja porodowa wpływająca na stan płodu”, jako pojęcie ogólne dla zespołu hiperstymulacji, była w badaniach klinicznych zgłaszana jako „nadmierna częstość skurczów macicy” w połączeniu z „późnymi deceleracjami”, „bradykardią u płodu” lub „przedłużającymi się deceleracjami”.

3* „Zespół cech zagrożeń płodu” był również zgłaszany jako „kwasica płodowa”, „patologiczne CTG”, „nieprawidłowy rytm serca płodu”, „niedotlenienie wewnątrzmaciczne” lub „zagrożająca zamartwica”.

Sam termin jest niespecyficzny, ma małą pozytywną wartość prognostyczną i często związany jest z niemowlęciem, które jest w dobrym stanie przy urodzeniu.

4 Po zastosowaniu dinoprostonu zgłaszano śmierć płodu, poród martwego płodu i śmierć noworodka, zwłaszcza po wystąpieniu ciężkich zdarzeń, takich jak pęknięcie macicy (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).*

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: +48 22 49 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie lub nadwrażliwość mogą prowadzić do hiperstymulacji mięśnia macicy z zagrożeniem życia płodu lub bez. Jeśli wystąpi stan zagrożenia życia płodu, należy natychmiast usunąć produkt leczniczy Cervidil i postępować zgodnie z lokalnym protokołem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki pobudzające skurcze macicy, prostaglandyny, kod ATC: G02AD02

Prostaglandyna E₂ (PGE₂) jest naturalnie występującym związkiem znajdującym się w niskich stężeniach w większości tkanek organizmu. Działa jako lokalny hormon.

Prostaglandyna E₂ odgrywa ważną rolę w złożonym zestawie zmian biochemicznych i strukturalnych związanych z dojrzewaniem szyjki macicy. Dojrzewanie szyjki macicy wiąże się z transformacją szyjki macicy, która musi zostać przekształcona ze sztywnej struktury w miękką, rozszerzoną formę, aby umożliwić przejście płodu przez kanał rodny. Proces ten obejmuje aktywację enzymu kolagenazy, który jest odpowiedzialny za rozpad kolagenu.

Lokalne podawanie dinoprostonu do szyjki macicy skutkuje dojrzewaniem szyjki macicy, co wywołuje kolejne zdarzenia kończące poród.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

PGE₂ jest szybko metabolizowana, głównie w tkance syntezy. Jakakolwiek ilość, która wymknie się miejscowej inaktywacji, jest szybko usuwana z krążenia z okresem półtrwania ogólnie szacowanym na 1-3 minuty.

Nie można było ustalić korelacji między uwalnianiem PGE₂ i stężeniem jej metabolitu w osoczu, PGE_m. Nie można było określić względnego udziału uwalnianej endogennie i egzogennie PGE₂ w stężeniu metabolitu PGE_m w osoczu.

Zasobnik z 10 mg dinoprostonu służy do utrzymywania kontrolowanego i stałego uwalniania. Szybkość uwalniania wynosi około 0,3 mg na godzinę przez 24 godziny u kobiet z zachowanymi błonami płodowymi, natomiast u kobiet z przedwczesnym pęknięciem błon uwalnianie jest szybsze i bardziej zmienne. Cervidil uwalnia dinoproston do tkanki szyjki macicy w sposób ciągły z szybkością pozwalającą na dojrzewanie szyjki macicy aż do jego zakończenia oraz umożliwia usunięcie źródła dinoprostonu, gdy lekarz uzna, że dojrzewanie szyjki macicy jest zakończone lub rozpoczął się poród, w którym to momencie dalsze podawanie dinoprostonu nie jest już wskazane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne wykazały, że dinoproston jest substancją działającą miejscowo, która ulega szybkiej inaktywacji, a zatem nie ma znaczącej toksyczności ogólnoustrojowej.

Polimery hydrożelowe i poliestrowe są związkami obojętnymi o dobrej tolerancji miejscowej.

Nie badano toksycznego wpływu na rozród, genotoksyczności ani potencjalnego działania rakotwórczego polimerów, ale narażenie ogólnoustrojowe jest nieistotne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polimer hydrożelowy składający się z:

Makrogol 8000

1,2,6-heksanotriol

4,4'-diizocyjanian dicykloheksylometanu

Żelaza chlorek

Niść poliestrowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce (od -10°C do -25°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie wymaga rozmrażania przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system terapeutyczny dopochwowy jest umieszczony osobno w szczelnie zamkniętej foliowej saszetce produkowanej z taśmy laminowanej folii aluminiowo-polietylenowej, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 5 systemów terapeutycznych dopochwowych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Cervidil należy wyjąć z zamrażarki bezpośrednio przed aplikacją.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24802

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/09/2021