❶ Vyvoláva alebo môže spôsobiť potrat	✔ **Misodel 200 mikrogramov vaginálny inzert ins vag 1x200 µg (vre.Al)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 1.B - vyvolanie pôrodu

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2018-11-11 08:31:28**
Interné číslo záznamu:	**1256**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**vaginálny inzert**
Registračné číslo produktu:	**81/0476/13-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**8294A**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG02A - Uterotoniká**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG02AD - Prostaglandíny**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**12/2013**
Cena orientačne [€]:	

1. NÁZOV LIEKU

Misodel 200 mikrogramov vaginálny inzert

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Misodel obsahuje 200 mikrogramov misoprostolu.

Misoprostol sa uvoľňuje *in vivo* priemernou rýchlosťou približne 7 mikrogramov/hod počas 24 hodín.

Uvoľňovanie liečiva pokračuje tak dlho, kým je Misodel vo vagíne.

Pomocné látky so známym účinkom: obsahuje do 0,13 mg butylovaného hydroxyanizolu/dávka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálny inzert.

Polymérový inzert je vložený do zavádzacieho systému, ktorý pozostáva z inertného tkaného polyesterového vrecka a vyťahovacieho pásika. Polymérový inzert má obdĺžnikový tvar so zaoblenými hranami, je žltohnedej farby, semitransparentný, nie je biodegradovateľný a je približne 30 mm dlhý, 10 mm široký a 0,8 mm hrubý. Misodel pôsobením vlhkosti napučiava.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Misodel je indikovaný na vyvolanie pôrodu u žien s nedozretým krčkom maternice, od 36. týždňa gravidity, u ktorých je vyvolanie pôrodu klinicky indikované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Misodel 200 mikrogramov je lieková forma s predĺženým uvoľňovaním a misoprostol sa uvoľňuje rýchlosťou približne 7 mikrogramov/hod počas 24 hodín.

Maximálna odporúčaná dávka je jeden Misodel vaginálny inzert (200 mikrogramov).

Odstránenie Misodelu

- Na začiatku pôrodu:
- ak sú kontrakcie pravidelné (3 alebo viac počas 10 minút), silné a primeranej

kvality

a spôsobujú zmenu krčka maternice a/alebo najneskôr, keď dilatácia krčka maternice je 4 cm

- Ak dochádza k neprimeraným kontrakciám maternice:
- nadmerná frekvencia kontrakcií maternice: viac ako 5 kontrakcií za 10 minút, spriemerované

v priebehu 30 minút

- predĺžené kontrakcie: jednotlivé kontrakcie trvajúce 2 minúty a dlhšie
- hypertonické kontrakcie: kontrakcie sú veľmi časté a pokojový tonus maternice je vysoký

- Ak existujú klinické obavy o matku a/alebo dieťa

- Ak uplynulo 24 hodín od zavedenia inzertu

Ak Misodel vypadne, nenahradzujte ho.

V prípade následného podávania oxytocínu sa odporúča počkať najmenej 30 minút po odstránení vaginálneho inzertu (pozri časť 4.5).

–

Nedostatočne otvorený krčok maternice (modifikované Bishop skóre £ 4) bol kritériom zaradenia do pivotnej klinickej štúdie fázy III.

–

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Misodelu u gravidných žien mladších ako 18 rokov sa neštudovala. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

–

Spôsob podávania

Misodel má podávať skúsený pôrodnícky personál v nemocničnom zariadení, kde sú dostupné zariadenia na kontinuálne monitorovanie plodu a maternice. Pred podaním Misodelu sa má stav krčka maternice dôsledne vyšetriť. Po zavedení inzertu sa musí dôsledne monitorovať aktivita maternice a stav plodu pôrodníckym personálom so skúsenosťami v interpretácii výsledkov kardiotokografie. Misodel sa môže používať len v nemocniciach, v ktorých je ľahko dostupné vybavenie pre naliehavé prípady pôrodu cisárskym rezom.

Misodel sa dodáva v samostatných alumíniových vreckách a musí sa uchovávať v mrazničke. Pred použitím sa nemusí rozmrazovať.

Jedna strana alumíniového vrecka je označená symbolom, kde treba vrecko otvoriť. Vrecko otvorte pozdĺž označenej línie v hornej časti vrecka. Nepoužívajte nožnice alebo iné ostré predmety, ktoré môžu poškodiť zavádzací systém.

Misodel sa vkladá do hornej časti zadnej vaginálnej klenby (obrázok a). Na zabezpečenie toho, aby Misodel zostal *in situ*, je potrebné ho otočiť o 90°, takže zostane umiestnený transverzálne v zadnej časti vaginálnej klenby (obrázok b). V prípade potreby sa môžu použiť vo vode rozpustné lubrikanty.

obrázok a. obrázok b. obrázok c.

Po zavedení inzertu sa môže vyťahovací pásik odstrihnúť nožnicami, ale musí sa ponechať dostatočne dlhý pásik mimo vagíny na odstránenie inzertu.

Po zavedení inzertu má pacientka zostať ležať 30 minút, ale následne môže chodiť. Je potrebná opatrnosť, aby nedošlo k neúmyselnému odstráneniu Misodelu počas toalety a vyšetrenia vagíny.

Odstránenie

Misodel sa odstraňuje opatrne potiahnutím vyťahovacieho pásika zavádzacieho systému (obrázok c).

Vaginálny inzert sa nemá NIKDY oddeliť od zavádzacieho systému.

Misodel je lieková forma s predĺženým uvoľňovaním, ktorý vlhkom napučiava, v dôsledku čoho dochádza k uvoľňovaniu liečiva. Misodel po zavedení napučí 2 – 3-krát oproti svojej pôvodnej veľkosti a stáva sa pružným. Po odstránení sa treba uistiť, že z vagíny bol odstránený celý produkt (inzert a zavádzací systém).

4.3 Kontraindikácie

Misodel je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- ak už pôrod začal
- pri podozrení na ohrozenie plodu alebo ak sa ohrozenie plodu potvrdilo pred indukciou pôrodu (napr. zlyhanie non-stress (NST) alebo stress testov, mekónium v amniotickej tekutine alebo diagnóza alebo anamnéza neuspokojivého stavu plodu)
- ak sa podávajú uterotonické lieky a/alebo iné lieky na indukciu pôrodu (pozri časť 4.4)
- ak existuje podozrenie alebo pri potvrdení zjazvenia maternice spôsobeného predchádzajúcim chirurgickým zákrokom na maternici alebo krčku maternice, napr. pôrod cisárskym rezom
- ak sa vyskytujú abnormality maternice (napr. dvojrohá maternica)
- placenta praevia alebo neočakávané krvácanie z maternice po 24 týždňoch tehotenstva
- pri malprezentácii plodu
- pri príznakoch alebo znakoch chorioamniotídy, napriek tomu, že bola vopred

poskytnutá adekvátna liečba
- pred 36. týždňom tehotenstva

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Misodel môže zapríčiniť nadmerné kontrakcie maternice, ktoré nemusia reagovať na tokolytickú liečbu a ktoré nemusia odoznieť pred pôrodom. Misodel môže tiež spôsobiť nadmernú stimuláciu maternice, ak sa neodstráni po začatí aktívneho pôrodu (pozri časť 4.9).

Preto je potrebné ihneď odstrániť vaginálny inzert (pozri časť 4.2):

- ak začne pôrod: pravidelné, silné kontrakcie primeranej kvality spôsobujúce zmenu krčka maternice a/alebo najneskôr, keď dilatácia krčka maternice je 4 cm, pretože môže dôjsť k nadmerným kontrakciám maternice
- ak sú kontrakcie maternice predĺžené a neprimerané
- ak existujú klinické obavy o matku a/alebo dieťa
- ak uplynulo 24 hodín od zavedenia inzertu

Odporúča sa byť pripravený na podanie tokolytickej liečby a v prípade potreby podať tokolytickú liečbu ihneď po odstránení Misodelu.

U žien s preeklampsiou treba vylúčiť prítomnosť alebo podozrenie na ohrozenie plodu (pozri časť 4.3). Gravidné ženy so závažnou preeklampsiou sprevádzanou hemolytickou anémiou; zvýšenými hodnotami pečeňových enzýmov; nízkymi hodnotami krvných doštičiek (HELLP syndróm), inými poškodeniami cieľových orgánov alebo CNS nálezmi inými ako mierna bolesť hlavy sa v pivotnej štúdii fázy III (Miso-Obs-303; The EXPEDITE Study) neštudovali.

Misodel sa neštudoval u žien, ktorých membrány sa pretrhli viac ako 48 hodín pred zavedením Misodelu.

U žien pozitívnych na Streptococcus skupiny B, ktorých stav si vyžaduje profylaktické antibiotiká, sa musí dôkladne zvážiť načasovanie antibiotickej liečby na dosiahnutie primeranej ochrany novorodenca. V pivotnej štúdii fázy III (Miso-Obs-303; The EXPEDITE Study) najkratší pozorovaný čas na akékoľvek podanie bol 2,95 hodín.

Pred začatím podávania oxytocínu je potrebné Misodel odstrániť. Po odstránení Misodelu je potrebné počkať 30 minút pred začatím liečby oxytocínom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Misodel sa študoval len u jednopočetných gravidít s pôrodom hlavou dopredu. Nevykonali sa štúdie u viacpočetných gravidít. Misodel sa neštudoval u žien s viac ako 3 predchádzajúcimi vaginálnymi pôrodmi po 24 týždňoch gravidity.

Misodel sa má použiť len vtedy, ak je indukcia pôrodu klinicky indikovaná.

Misodel sa má používať s opatrnosťou u pacientok s modifikovaným Bishop skóre (mBS) > 4.

Druhá dávka Misodelu sa neodporúča, pretože účinky druhej dávky sa neštudovali.

U pacientok, ktorých pôrod bol indukovaný akoukoľvek fyziologickou alebo farmakologickou metódou, bolo opísané zvýšené riziko popôrodnej diseminovanej intravaskulárnej koagulácie.

V zosieťovanom hydrogélovom polymére sa používa ako antioxidant butylovaný hydroxyanizol. Vo finálnom produkte sa nachádza len v stopových množstvách. Butylovaný hydroxyanizol môže spôsobiť kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a sliznice.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Misodelom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

Súbežné použitie uterotonických liekov alebo iných látok na indukciu pôrodu je kontraindikované kvôli možnému zvýšenému uterotonickému účinku (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

V klinických štúdiách boli, po odstránení Misodelu, podané subjektom v prípade potreby lieky s obsahom prostaglandínov bez zrejmého nežiaduceho účinku. Tieto lieky sa podali 1 hodinu po odstránení Misodelu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Štúdie fertility a skorého vývoja plodu u potkanov poukazujú na možný nežiaduci účinok misoprostolu na implantáciu, no táto informácia nie je relevantná pre indikované klinické použitie Misodelu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Misodel sa študoval u žien, ktoré boli gravidné ≥ 36 týždňov.

Misodel sa nesmie používať pred 36. týždňom gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nevykonali sa žiadne štúdie na určenia množstva kyseliny misoprostolovej v kolostre alebo mlieku dojčiacich žien po použití Misodelu.

Kyselina misoprostolová bola detekovaná v ľudskom mlieku po perorálnom užití misoprostolu vo forme tabliet.

Po odstránení Misodelu je medián polčasu kyseliny misoprostolovej v plazme približne 40 minút. Po piatich polčasoch, t.j. približne 3 hodinách, sú hladiny kyseliny misoprostolovej v materskej plazme zanedbateľné. Kyselina misoprostolová sa môže vylučovať do kolostra a mlieka dojčiacich žien, ale predpokladá sa, že hladina a trvanie sú veľmi limitované a nebránia dojčeniu. V klinickom vývojovom programe s Misodelom sa nepozoroval žiaden účinok na dojčené deti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

- **Nežiaduce účinky**

Skúsenosti z klinických skúšok

Súhrn bezpečnostného profilu

Profil nežiaducich účinkov v tabuľke 1 vychádza z piatich klinických štúdií s Misodelom u 874 gravidných žien v termíne pôrodu. Najčastejšie nežiaduce účinky sú abnormálne kontrakcie maternice, fetálna porucha rytmu srdca a abnormálny pôrod ovplyvňujúci plod.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky pozorované v klinických skúškach