

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gynoflor

50 mg + 0,03 mg, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dopochwowa 50 miligramów liofilizatu bakterii kwasu mlekowego (*Lactobacillus acidophilus*) i 30 mikrogramów estriolu (*Estriolum*).

Wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dopochwowe

Tabletki dopochwowe barwy białej do beżowej, kropkowane, o owalnym, dwuwypukłym kształcie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Przywrócenie flory *Lactobacillus acidophilus* po miejscowym i (lub) ogólnoustrojowym leczeniu środkami przeciwniektorynymi lub chemioterapeutykami;
- Zanikowe zapalenie pochwy z powodu niedoboru estrogenów podczas menopauzy i po menopauzie lub jako leczenie wspomagające w ogólnoustrojowej hormonalnej terapii zastępczej;
- Leczenie wydzieliny z pochwy nieznanego pochodzenia (upławy) lub łagodnych do umiarkowanych przypadków bakteryjnego zapalenia i kandydozy pochwy, w których stosowanie terapii przeciwniektoryjnej nie jest konieczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W przypadku produktów estrogenowych przeznaczonych do stosowania dopochwowego, których ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje **w zakresie** odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, nie zaleca się dołączania progestagenu (ale patrz punkt 4.4).

Przywrócenie flory pochwy, wydzielina z pochwy:

1-2 tabletki dopochwowe na dobę przez 6-12 dni

Zanikowe zapalenie pochwy:

W przypadku zanikowego zapalenia pochwy zalecana dawka to 1 tabletki dopochwowa na dobę przez 6-12 dni a następnie 1 tabletki dopochwowa 1-2 razy w tygodniu jako dawka podtrzymująca.

W celu rozpoczęcia i kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas (patrz również pkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki dopochwowe należy wprowadzać głęboko do pochwy wieczorem, przed udaniem się na spoczynek. Najlepiej zrobić to w pozycji leżącej z lekko ugiętymi nogami.

W czasie menstruacji leczenie należy przerwać i włączyć je ponownie po zakończeniu krwawienia menstruacyjnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznany, przebyty lub podejrzewany rak piersi;
- Rozpoznane lub podejrzewane nowotwory złośliwe zależne od estrogenów (np. rak endometrium);
- Niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych;
- Nieleczona hiperplazja endometrium;
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Znana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu aż badania czynności wątroby powrócą do prawidłowych wartości;
- Zapalenie żył lub zapalenie żył w wywiadzie;
- Żółtaczką lub żółtaczką w okresie ciąży w wywiadzie;
- Porfiria;
- Zespół Rotor, zespół Dubin-Johnsona;
- Choroby naczyń mózgowych lub naczyń wieńcowych;
- Otoskleroza;
- Endometrioza (podejrzewana lub zdiagnozowana);
- Stosowanie u młodych dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości płciowej;
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści z terapii przeważają nad ryzykiem związanym z jej stosowaniem.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może być korzystniejszy niż u kobiet starszych.

Bolesność piersi lub zwiększenie ilości wydzieliny pochwowej mogą wskazywać na to, że dawka estrogeny jest zbyt duża.

Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie lekarskie (także miednicy i piersi) należy przeprowadzić uwzględniając dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania. W czasie leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne o częstości i charakterze ustalonymi indywidualnie dla każdej pacjentki. Kobiety należy pouczyć jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarkę (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie badania obrazowe, np. mammografię, należy przeprowadzać według aktualnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do potrzeb klinicznych pacjentki.

Stany wymagające szczególnego nadzoru

Jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu podczas ciąży albo uprzedniej terapii hormonalnej, należy uważnie nadzorować pacjentkę. Należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia produktem leczniczym Gynoflor może dojść do nawrotów lub zaostrzenia stanów klinicznych, szczególnie takich jak:

- Mięśniaki gładkokomórkowe macicy (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej)
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi występujący u krewnych 1. stopnia
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (nasilone) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz poniżej)
- Padaczka
- Astma oskrzelowa
- Otoskleroza

Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia

Należy zaprzestać leczenia w przypadku stwierdzenia któregoś z przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczkę lub pogorszenie czynności wątroby
- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- Nowy rzut bólów głowy typu migrenowego
- Cięża

Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy wzrasta, gdy podaje się estrogeny w monoterapii przez dłuższy czas.

W przypadku produktu leczniczego Gynoflor, dla którego ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, nie zaleca się dołączania progestagenu.

Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długoterminowego (dłużej niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego też, w przypadku ponownego zastosowania produktu, leczenie powinno być kontrolowane przynajmniej raz w roku.

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do zmian przednowotworowych lub nowotworowych w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego też zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania leku u kobiet po histerektomii wykonanej z powodu endometriozy, w szczególności, jeśli przetrwały u nich ogniska endometriozy.

Jeśli podczas terapii w którymkolwiek momencie pojawi się krwawienie lub plamienie, należy zbadać przyczynę, co może obejmować biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu endometrium.

*Opisane zagrożenia są związane z **ogólnoustrojowym** stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktu leczniczego Gynoflor, w przypadku którego ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w **zakresie** odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania produktu leczniczego Gynoflor.*

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z szeroko zakrojonej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez tej choroby w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogenową HTZ *ogólnoustrojowo*, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych produktów leczniczych.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie *ogólnoustrojowej* HTZ jest związane z 1,3 do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest więc przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Do powszechnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje, otyłość, także występująca u bliskich krewnych (BMI>30 kg/m²), ciąża/okres po urodzeniu dziecka, toczень rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) i rak. Nie ma zgodnego poglądu o możliwym wpływie żyłaków na ŻChZZ.

Tak jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. Zaleca się okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją w przypadku, gdy z planową operacją jest związane długotrwałe unieruchomienie. Leczenia nie należy wznawiać do czasu, aż pacjentka odzyska pełną zdolność ruchową.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń o typie skłonności do zakrzepicy jest wykrywana w czasie badania przesiewowego).

HTZ jest przeciwwskazana jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż zakrzepica u członków rodziny lub, jeśli zaburzenie jest „ciężkie” (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka zastosowania HTZ.

Jeśli ŻChZZ rozwinie się po rozpoczęciu leczenia, lek należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku podejrzenia objawów mogących świadczyć o chorobie zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba naczyń wieńcowych

Na podstawie danych z randomizowanych badań z grupą kontrolną wykazano brak zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby naczyń wieńcowych u kobiet po histerektomii stosujących *ogólnoustrojową* terapię wyłącznie estrogenami.

Udar niedokrwienny

Ogólnoustrojowa terapia wyłącznie estrogenami związana jest z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne schorzenia

Stosowanie estrogenów może powodować zatrzymanie płynów i dlatego pacjentki z chorobami serca lub nerek należy dokładnie obserwować.

- Kobiety z występującą wcześniej hipertriglicydemią powinny być uważnie monitorowane podczas stosowania estrogenów lub produktów złożonych w HTZ z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia triglicerydów w osoczu, które może prowadzić do zapalenia trzustki, stwierdzonego w tej grupie pacjentek.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.
- Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia całkowitego stężenia wolnego (niezwiązanego) hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenie T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (oceniane metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. Corticoid binding globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex-hormone-binding globulin, SHBG), prowadzi do zwiększenia, odpowiednio, stężenia wolnych kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -1-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją dane wskazujące na to, że istnieje zwiększone ryzyko demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą terapię złożoną lub wyłącznie estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

U pacjentek w podeszłym wieku stosować pod kontrolą zwłaszcza, jeżeli współistnieją: niewydolność serca, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, nadciśnienie, padaczka, migrena, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, endometrioza, dysplazja włóknisto-torbielowata piersi, cukrzyca.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lactobacillus acidophilus jest wrażliwy na różne środki przeciwnieinfekcyjne (stosowane miejscowo lub układowo).

Jednoczesne leczenie takimi lekami może prowadzić do osłabienia skuteczności produktu Gynoflor.

W związku z dopochwową drogą podania oraz niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne, że produkt leczniczy Gynoflor spowoduje wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków. Należy jednak wziąć pod uwagę interakcje z innymi miejscowymi metodami leczenia stosowanymi dopochwowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Gynoflor nie jest wskazany w czasie ciąży.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Gynoflor okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowego narażenia płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne ani toksyczne dla płodu. Dane pochodzące z ograniczonej liczby ciąż, w których doszło do ekspozycji na estradiol i *Lactobacillus acidophilus* wskazują na brak niepożądanego działania tych substancji na ciążę lub stan płodu/norodka. Poza tym Gynoflor był stosowany od ponad 15 lat i nie powodował działań niepożądanych.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ estriolu na płody męskie (patrz punkt 5.3). Estriol jest jednak hormonem płciowym specyficznym dla człowieka i nie występuje u innych gatunków

ssaków. W związku z tym toksykologiczne wyniki badań na zwierzętach mają ograniczone zastosowanie i nie można ich ekstrapolować na człowieka.

Gynoflor zawiera estriol jedynie w niewielkiej dawce. U kobiet niebędących w ciąży wykazano, że po pierwszym zastosowaniu produktu Gynoflor stężenie estriolu w osoczu przemijająco zwiększa się, natomiast po dwunastej aplikacji produktu żadnego zwiększenia nie obserwowano. W czasie dłuższego stosowania produktu stężenia estriolu w osoczu mieszczą się w zakresie normy dla kobiet po menopauzie. Poza tym stężenie estriolu w osoczu u kobiet w ciąży jest około 1000 razy większe niż u kobiet niebędących w ciąży.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Gynoflor nie jest wskazane w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Gynoflor nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bezpośrednio po zaaplikowaniu produktu Gynoflor może być odczuwalne niewielkie pieczenie lub palenie (1%). W rzadkich przypadkach opisywano reakcje nietolerancji, takie jak zaczerwienienie i swędzenie. W jednym przypadku stwierdzono alergię na liofilizat *Lactobacillus* zawarty w produkcji Gynoflor.

W razie przypadkowego przyjęcia produktu Gynoflor doustnie nie powinny wystąpić żadne działania niepożądane.

Działania związane z ogólnoustrojową HTZ

Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego.

Nowotwór jajnika

Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat może wystąpić 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka 95% PU	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Badanie u kobiet bez zachowanej macicy.

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

Stosowanie *ogólnoustrojowej* HTZ jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego po 5 latach stosowania HTZ*

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka 95% PU	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, estrogeny w skojarzeniu z innymi lekami.

Kod ATC: G 03 CC 06

Lactobacillus acidophilus jest jednym z głównych mikroorganizmów tworzących florę pochwową u zdrowych kobiet. Pałeczki mlekowe (*Lactobacilli*) są to niepatogenne bakterie, które pełnią funkcje ochronne w pochwie. Powodują fermentację glikogenu znajdującego się w nabłonku pochwy do kwasu mlekowego. Powstałe w ten sposób kwaśne środowisko (pH 3,8-4,5) tworzy warunki niekorzystne dla kolonizacji i rozwoju mikroorganizmów chorobotwórczych, natomiast są to warunki optymalne dla proliferacji pałeczek mlekowych. Oprócz kwasu mlekowego pałeczki mlekowe produkują nadtlenek wodoru i bakteriocyny, które również hamują wzrost patogennych mikroorganizmów.

Estriol jest to endogenny estrogen oddziałujący w sposób specyficzny na pochwę i niedziałający na endometrium. Estriol zawarty w produkcie Gynoflor ma na celu zapewnienie proliferacji i

dojrzwania nabłonka pochwowego, który pełni funkcję bariery fizycznej oraz magazynuje glikogen, substancję odżywczą dla pałeczek kwasu mlekowego. W przypadku zaburzeń hormonalnych obserwowanych częściej w starszym wieku nabłonek pochwoy jest nieprawidłowy, a ilość zawartego w nim glikogenu zmniejszona. Infekcje pochwy również mogą powodować uszkodzenie nabłonka pochwowego.

Egzogenny estriol, nawet w bardzo małych ilościach, jakie są obecne w preparacie Gynoflor, poprawia proliferację i dojrzwanie nabłonka, a tym samym stwarza optymalne warunki dla przywrócenia flory pochwoy zawierającej pałeczki kwasu mlekowego.

Do zaburzeń lub eliminacji fizjologicznej flory pochwoy może dojść w wyniku miejscowego lub układowego leczenia lekami przeciwniektorynymi, ciężkiej choroby ogólnej, niewłaściwej higieny lub zakażeń pochwy. W niefizjologicznym środowisku pochwy pałeczki kwasu mlekowego są obecne w mniejszej ilości lub w ogóle nieobecne i nie są w stanie pełnić swojej funkcji ochronnej.

Terapeutyczne działanie produktu Gynoflor polega na przywróceniu flory pochwoy poprzez dostarczenie egzogennych pałeczek mlekowych i poprawie proliferacji i dojrzwania nabłonka pochwoy dzięki egzogennemu estriolowi, co prowadzi do przywrócenia fizjologicznej równowagi flory pochwoy i nabłonka pochwoy.

Lactobacillus acidophilus i estriol wywierają swoje działanie miejscowo, w pochwie.

Laktoza, wykorzystana przy produkcji tabletek dopochwoy, również może ulegać fermentacji do kwasu mlekowego pod wpływem pałeczek mlekowych. Reprodukacja pałeczek mlekowych i ponowna kolonizacja pochwy tymi bakteriami rozpoczyna się już po pierwszej aplikacji produktu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Natychmiast po zetknięciu się tabletek dopochwoy z wydzieliną pochwy tabletki zaczynają się rozpadać i uwalniają się z nich pałeczki mlekowe i estriol. Doświadczenia *in vitro* wykazały, że pałeczki kwasu mlekowego wznowiają swój metabolizm i powodują obniżenie pH w ciągu kilku godzin.

Szybko rozpoczyna się również działanie estrogenne indukowane przez estriol, a proliferacja i dojrzwanie nabłonka pochwy poprawia się coraz wyraźniej w czasie leczenia (6-12 dni).

Wchłanianie estriolu z produktu Gynoflor badano u zdrowych kobiet po menopauzie z atrofią nabłonka. Po jednorazowym dopochwoym podaniu produktu Gynoflor stwierdzono zwiększenie stężenia nieskonjugowanego estriolu w osoczu (postać aktywna biologicznie) powyżej wartości podstawowych, a maksymalne stężenie estriolu uzyskiwano po 3 godzinach. Po 8 godzinach zwiększone stężenie nieskonjugowanego estriolu w osoczu nie było już stwierdzane. Po podaniu produktu po raz dwunasty na koniec terapii produktem Gynoflor (raz na dobę) maksymalne stężenie nieskonjugowanego estriolu nie było zwiększone w porównaniu ze stężeniem podstawowym.

W czasie 12 dni leczenia nie obserwowano kumulacji estriolu. Stężenia w osoczu obserwowane po wielokrotnym podawaniu produktu Gynoflor mieściły się w zakresie wartości odpowiadających prawidłowym stężeniom endogenego, nieskonjugowanego estriolu w osoczu u kobiet po menopauzie.

Terapia estriolem nie ma wpływu na stężenia estronu i estradiolu w osoczu, gdyż estriol jest metabolitem tych hormonów. Estriol jest szybko wydalany z moczem, głównie w postaci nieaktywnej biologicznie (glukuronidy, siarczany).

Dzięki małej dawce estriolu (0,03 mg), miejscowemu podawaniu produktu i ograniczonej długości leczenia (6-12 dni) nie dochodzi do akumulacji estriolu, a układowe działanie estrogenne jest bardzo mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku leków podawanych dopochwowo należy uwzględnić dwa aspekty toksykologiczne: tolerancję miejscową i możliwość toksyczności układowej spowodowanej wchłanianiem się składników produktu.

Pałeczki kwasu mlekowego są głównymi mikroorganizmami w pochwie zdrowych kobiet i są uważane za niepatogenne. Z tego powodu wprowadzenie tych bakterii do pochwy nie powinno powodować żadnego miejscowego podrażnienia ani uszkodzenia nabłonka.

Wyniki doświadczeń na zwierzętach (szczury Wistar) wykazały, że tylko duże dawki estriolu mogą spowodować feminizację męskich płodów.

Należy zauważyć, że wyniki badań toksykologicznych u gryzoni mają ograniczoną wartość i nie można ich ekstrapolować na człowieka, gdyż estriol jest hormonem specyficznym dla ludzi i nie występuje u innych gatunków ssaków.

Zważywszy na małą dawkę estriolu w produkcie Gynoflor nie należy oczekiwać ostrej ani przewlekłej toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Disodu fosforan bezwodny
Magnezu stearynian (E470b)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2° C do 8° C.
Tabletki dopochwowe mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej podczas zaleconego leczenia, przez okres od 6 do 12 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 szt. – 1 blister po 6 szt.
12 szt. – 2 blistry po 6 szt.

Blister PVC/PE/PVDC/Al, w tekturowym pudełku.

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

Gynoflor zawiera substancje pomocnicze, które nie ulegają całkowitemu rozpuszczeniu. W związku z tym resztki tabletki można czasami zauważyć na bieliźnie. Nie ma to znaczenia dla skuteczności produktu Gynoflor.

W rzadkich przypadkach bardzo nasilonej suchości pochwy może się zdarzyć, że tabletką dopochwowa w ogóle się nie rozpuści i zostanie wydalona z pochwy w postaci nienaruszonej. Wówczas leczenie nie jest optymalne. Nie jest to jednak szkodliwe dla pochwy. Aby uniknąć takiej sytuacji, przed wprowadzeniem tabletki do bardzo suchej pochwy można ją zwilżyć niewielką ilością wody.

Pacjentki powinny używać podpasek.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10688

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.10.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.05.2022 r.