

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gynoflor 50 mg/0,03 mg vaginální tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vaginální tableta obsahuje *Lactobacillus acidophilus* 50 mg (nejméně 100 milionů živých bakterií) a estriolum 0,03 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální tableta

Slabě béžové, tečkované, oválné, bikonvexní vaginální tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- vaginální výtok neznámé etiologie (fluor vaginalis), nebo mírné až středně závažné případy bakteriální vaginitidy, u kterých není plně indikováno použití antiinfekční terapie.
- obnovení poševní bakteriální flóry tvořené laktobacilem po lokální, nebo systémové terapii antibiotiky, nebo chemoterapeutiky.
- atrofická vaginitida způsobená nedostatečnou sekrecí estrogenů v průběhu menopauzy a v období po menopauze, případně jako doplňková léčba v průběhu systémové substituční hormonální léčby.
- profylaktická aplikace při recidivujících kandidových infekcích.

4.2. Dávkování a způsob podání

Fluor vaginalis, vaginální infekce, obnova normální vaginální bakteriální flóry:

1 vaginální tableta denně po dobu 6-12 dnů.

Během menstruace má být léčba přerušena a znovu zahájena po jejím skončení.

Atrofická vaginitida, fluor vaginalis v postmenopauze:

Jedna tableta denně alespoň 12 dní.

V následné udržovací fázi léčby se zavádí obvykle jedna tableta dvakrát až třikrát týdně.

Pro počáteční a pokračující léčbu postmenopauzálních příznaků je třeba používat nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz bod 4.4).

Způsob podání

Tablety se zavádějí hluboko do pochvy nejlépe večer před ulehnutím. Po zavedení je vhodné setrvat vleže s mírně překříženými dolními končetinami.

Zvláštní skupiny pacientů:

Starší pacientky

Úprava dávky související s věkem není nutná.

Děti a dospívající

Použití přípravku Gynoflor je kontraindikováno u dívek před menarché. U dospívajících dívek, které již měly první menstruaci je doporučeno stejné dávkování jako u dospělých žen.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Gynoflor nebyl studován u pacientek s poruchou funkce ledvin, ale pravděpodobně není nutné dávku upravovat.

Porucha funkce jater

Přípravek Gynoflor nebyl studován u pacientek s poruchou funkce jater. Stejně jako u všech pohlavních hormonů je i přípravek Gynoflor kontraindikován v případě těžké poruchy funkce jater.

4.3. Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- známá, v anamnéze uváděná nebo suspekt ní rakovina prsu
- známé nebo suspekt ní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- známá nebo suspekt ní endometrióza
- nedagnostikované vaginální krvácení
- neléčená hyperplazie endometria
- dřívější nebo aktivní venózní tromboembolické onemocnění (trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie)
- známé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4)
- aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se testy jaterních funkcí nevrátily k normálu
- porfyrie
- období před menarché

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Gynoflor obsahuje pouze malé množství estriolu a pouze malé množství se absorbuje.

V případě, že se přípravek Gynoflor používá ke krátkodobé léčbě (6 - 12 dnů) k obnovení laktobacilární flóry nebo k léčbě vaginálního výtoku neznámého původu a vaginální infekce, není nutné pacientku pečlivě sledovat. Účinek krátkodobé léčby přípravkem Gynoflor na stavy, jako je leiomyom nebo endometrióza, tromboembolické poruchy, hypertenze, diabetes mellitus, cholelitiáza, migréna nebo silné bolesti hlavy, systémový lupus erythematoses, epilepsie, astma a otoskleróza, obvykle není relevantní a je zanedbatelný.

V případě zhoršení některého z těchto stavů má však být léčba přípravkem Gynoflor přerušena. To platí také v případě, že během používání dojde k abnormálnímu vaginálnímu krvácení.

Následující upozornění platí při dlouhodobé léčbě přípravkem Gynoflor.

Léčba postmenopauzálních symptomů lokální estrogenovou terapií má být zahájena pouze, pokud

tyto symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Vždy je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně, a pokračovat v HST pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HST v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením hormonální terapie je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) bude vycházet ze zjištěných údajů, kontraindikací použití tohoto přípravku a upozornění. Doporučují se pravidelné prohlídky během léčby, jejichž četnost a charakter je pro jednotlivé pacientky individuální. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny prsů musí oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz „Rakovina prsu“ níže). Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích vyšetření jako například mamografie, má být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí, a to na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

Stavy, které vyžadují sledování

Pacientky po menopauze s vaginální atrofií, které dostávají udržovací terapii přípravkem Gynoflor, mají být pečlivě sledovány.

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby přípravkem Gynoflor zhoršit. Jedná se především o následující:

- Leiomyom (děložní fibroid) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž karcinomu prsu u příbuzných v první linii
- Hypertenze
- Porucha funkce jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematodes
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

Důvody okamžitého ukončení léčby:

Léčbu je třeba ukončit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy

Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou, se riziko hyperplazie endometria a rakoviny endometria po systémové léčbě samotnými estrogeny zvyšuje, pokud léčba trvala delší dobu. Při užívání přípravku Gynoflor zůstává systémová expozice estrogenu v normálním postmenopauzálním rozmezí a nedoporučuje se přidávat progestagen.

Bezpečnost ohledně endometria při dlouhodobé léčbě (déle než 1 rok) nebo při opakovaném používání lokálně vaginálně podávaného estrogenu je nejistá. Proto, pokud je léčba opakována, má být minimálně jednou ročně znovu přehodnocena.

Stimulace samostatnými estrogeny by mohla vést k premaligní či maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. U žen, které prodělaly hysterektomii z důvodu endometriózy, zvláště v případech, kdy byla známa rezidua endometriózy, je proto doporučována opatrnost.

Pokud se kdykoli během léčby objeví krvácení nebo špinění, musí být vyšetřena příčina, což může zahrnovat biopsii endometria určenou k vyloučení endometriální malignity.

Následující rizika byla spojena se systémovou HST a v menším rozsahu platí pro přípravek Gynoflor, jehož systémová expozice estrogenu zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí. V případě dlouhodobého či opakovaného podávání tohoto přípravku však musí být tato rizika zvážena.

Karcinom prsu

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy ukazují na to, že u žen bez karcinomu prsu v anamnéze, které užívají nízkou dávku vaginálně podávaných estrogenů, nedochází ke zvýšení rizika karcinomu prsu. Není známo, zda nízká dávka vaginálně podávaných estrogenů podněcuje opětovný výskyt karcinomu prsu.

Rakovina vaječníků

Rakovina vaječníků je mnohem vzácnější než rakovina prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječníků u žen, které užívají systémovou HST obsahující samotný estrogen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Venózní tromboembolické onemocnění

Systémová HST je spojena s 1,3 až 3násobným rizikem vzniku venózního tromboembolického onemocnění (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky, u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku venózního tromboembolického onemocnění a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto patientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory VTE jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický výkon, dlouhodobá imobilizace, obezita (index tělesné hmotnosti $> 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a malignita. O možné úloze křečových žil při VTE nepanuje jednotný názor.

Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit profylaktická opatření zabraňující vzniku pooperačního VTE. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno dočasné vysazení hormonální substituční terapie, a to 4 až 6 týdnů před operací. Léčbu není vhodné znovu nasadit, dokud není pacientka zcela pohyblivá.

Ženám, které v anamnéze VTE nemají, avšak trombóza se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno po pečlivém zvážení jeho omezení nabídnout screening, (mohou být identifikovány pouze některé trombofilní defekty).

Je-li identifikován trombofilní defekt, kdy je vyloučena trombóza u členů rodiny, nebo pokud je tento defekt závažný (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či se jedná o kombinaci defektů), je HST kontraindikována.

Ženy, jimž je již podávána chronická antikoagulační léčba, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosu a rizika při používání HST.

Vznikne-li VTE po zahájení léčby, je třeba léčbu přerušit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolického onemocnění (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na hrudi, dušnost).

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Randomizované kontrolované studie neprokázaly zvýšené riziko ICHS u žen po hysterektomii užívajících systémovou léčbu samotnými estrogeny.

Ischemická cévní mozková příhoda

Systémová léčba samotnými estrogeny je spojena až s 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem či s dobou, která uplynula od menopauzy. Avšak vzhledem k tomu, že výchozí riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST zvyšovat s věkem (viz bod 4.8).

Další stavy

Užívání estrogenů může způsobit retenci tekutin, a proto pacientky s dysfunkcí srdce nebo ledvin musí být pečlivě sledovány.

Ženy, u nichž byla již dříve zjištěna hypertriacylglycerolemie, mají být během substituční léčby estrogeny nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože byly v případě tohoto stavu při léčbě estrogeny hlášeny vzácné případy velkého zvýšení triacylglycerolů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkové hladiny thyroïdních hormonů v krevním oběhu, stanovené jódem vázaným na bílkoviny (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky nebo radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr thyroïdních hormonů T3 je snížený, a tak odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněné. V séru může být zvýšena hladina i jiných vazebných bílkovin, tj. globulinu vázajícího kortikoidy (CBG) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), což má za následek zvýšení hladiny kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstává nezměněna. Je možné rovněž zvýšení hladiny dalších proteinů v plazmě (angiotensinogen/renin substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplazmin).

HST nezlepšuje kognitivní funkce. Ze studie WHI (Women's Health Initiative) však existuje určitý důkaz o zvyšujícím se riziku předpokládané demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky nebo léčbou samotným estrogenem po 65. roku života.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lactobacillus acidophilus je citlivý k velkému množství antibiotik a protiinfekčních přípravků (aplikovaných lokálně i celkově). Souběžná léčba těmito přípravky může snižovat účinek přípravku Gynoflor.

S ohledem na vaginální podání a minimální systémovou absorpci není pravděpodobné, že u přípravku Gynoflor dojde k jakýmkoliv klinicky významným lékovým interakcím. Je však třeba zvážit interakce s další lokálně podávanou vaginální léčbou.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Gynoflor těhotným ženám jsou omezené. Tyto studie nenaznačují žádné škodlivé účinky na těhotenství nebo zdraví plodu/novorozence. Samotná endogenní produkce placenty vede k významnému zvýšení hladin estriolu během těhotenství, asi 1000krát ve srovnání s netěhotnými ženami. Vzhledem k tomu, že estriol je v přípravku Gynoflor přítomen ve velmi nízké dávce a jeho absorpce je omezená (viz bod 5.2), jsou nežádoucí účinky na plod/novorozence po použití tohoto přípravku během těhotenství nepravděpodobné. Studie na zvířatech ukazují nežádoucí účinky na plod po perorálním podání estriolu. Lze je však extrapolovat na člověka pouze v omezené míře (viz bod 5.3).

Přípravek Gynoflor je možné používat během těhotenství a v období kojení pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik ošetřujícím lékařem.

Kojení

Estriol je vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k malému množství a nízké míře absorpce estriolu z přípravku Gynoflor přes vaginální sliznici (viz bod 5.3), lze přípravek Gynoflor podávat v období kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie účinků na fertilitu u zvířat.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Gynoflor nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s Gynoflorem a po jeho uvedení na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence:

<u>Třídy orgánových Systémů dle MedDRA</u>	Časté >1/100 až < 1/10	Méně časté <u>≥1/1 000 až <1/100</u>	Vzácné >1/10,000 až <1/1000
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vulvovaginální pruritus, vaginální výtok, pocit pálení v pochvě (zejména na začátku léčby)	
Infekce a infestace		Vaginitida	
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce se zarudnutím a svěděním

Pokud je přípravek náhodně požit, nepředpokládá se výskyt nežádoucích účinků.

Účinky skupiny léčiv spojené se systémovou HST

Následující rizika byla spojena se **systémovou** HST a v menším rozsahu platí u přípravků pro vaginální aplikaci obsahujících estrogen, jejichž systémová expozice estrogenu zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí.

Rakovina vaječníků

Použití **systémové** HST bylo spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy rakoviny vaječníků (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají systémovou HST, zvýšené riziko rakoviny vaječníků oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 patientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívají, bude během 5letého období diagnostikována rakovina vaječníků přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko venózního tromboembolického onemocnění

Systémová HST je spojena s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika vzniku venózního tromboembolického onemocnění, tj. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie. Vznik těchto případů je více pravděpodobný během prvního roku užívání HST (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou prezentovány níže:

WHI Studie – dodatečné riziko VTE po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc na 1 000 žen užívajících HST
Samotný estrogen podávaný perorálně*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* Studie u žen, jimž byla odňata děloha

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Systémová léčba HST je spojena s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se užíváním HST nezvyšuje.

Relativní riziko není závislé na věku nebo době trvání léčby, ale výchozí riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

WHI studie kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody* po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc na 1 000 žen užívajících HST po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

Předávkování není pravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: estrogeny, kombinace s jinými léčivy

ATC kódy: G03CC06

Mechanismus účinku

Přípravek Gynoflor má jedinečný dvojitý mechanismus účinku. Estriol obsažený v přípravku Gynoflor stimuluje růst a zrání vaginálního epitelu, což má za následek zvýšení množství glykogenu a vedlejších produktů glykogenu ve vaginálním sekretu. Glykogen a vedlejší produkty jsou zdrojem výživy pro laktobacily a estriol napomáhá přilnutí laktobacilů k vaginálnímu epitelu. *Lactobacillus acidophilus* metabolizuje glykogen a vedlejší produkty na kyselinu mléčnou, čímž pomáhá lokálně udržovat pH vaginy na normálních hodnotách (pod 4,5) a vytváří zdravý vaginální ekosystém.

Lactobacillus je druh bakterií, které se přirozeně nacházejí ve zdravé vagině. *Lactobacillus* je nepatogenní bakterie, která zabraňuje kolonizaci a růstu patogenních mikroorganismů. Tato bakterie fermentuje glykogenové zásoby ve vaginálním epitelu na kyselinu mléčnou. Výsledkem je kyselé prostředí (pH 3,8-4,5), které je vhodné pro růst *Lactobacillus acidophilus*, ale je nepříznivé pro kolonizaci a růst jiných patogenních bakterií. Mimo kyseliny mléčné produkují *Lactobacilli acidophili* rovněž peroxid vodíku a bakteriociny, které rovněž inhibují růst patogenních mikroorganismů.

Estriol je endogenní estrogenní hormon, který se přirozeně vyskytuje u lidí a je hlavním metabolitem estradiolu a estronu. Estriol nelze transformovat na estradiol a estron.

Estriol je definován jako krátkodobě působící estrogen, který obsazuje receptory na nejkratší dobu ze všech přírodních estrogenů (asi 10krát kratší než estradiol). Estrogeny působí prostřednictvím vazby na jadrové estrogenové receptory, proteiny vázající DNA, které se nacházejí v tkáních reagujících na estrogen a prostřednictvím regulace transkripce malého počtu genů. Určité estrogenní účinky, tzv. časné účinky, jsou pozorovány po podání samotného estriolu, zatímco další, pozdní účinky jsou sledovány pouze s estradiolem, který má delší retenční čas v cílovém orgánu.

Farmakodynamické účinky

Terapeutický efekt přípravku Gynoflor vede k obnovení biologické rovnováhy vaginálního prostředí a vaginálního epitelu, díky reimplantaci kultury *Lactobacillus acidophilus* a lokálnímu vlivu estriolu na vaginální epitel.

Lactobacillus acidophilus a estriol účinkují lokálně ve vaginálním prostředí.

Laktóza, která je ve vaginálních tabletách přípravku Gynoflor, může být laktobacily rovněž fermentována na kyselinu mléčnou. Množení a vaginální rekolonizace těmito bakteriemi se objevuje po první aplikaci tohoto přípravku.

K narušení nebo zhoršení vaginální laktobacilové flóry může dojít v důsledku změn v hladinách estrogenů, lokální nebo systémové léčby antiinfektivy, při závažných onemocněních, nevhodných hygienických zásadách a vaginálních infekcích. V nefyziologickém vaginálním prostředí se může snížit počet laktobacilů nebo mohou chybět a jejich ochranná funkce není již zajištěna.

Estriol v přípravku Gynoflor zabezpečuje růst a zrání vaginálního epitelu. Zmnožený a vyzrálý vaginální epitel působí jako fyzická bariéra a zásobárna glykogenu, výživového substrátu pro laktobacily. V případě hormonálních poruch, častěji se vyskytujících v pokročilém věku, je vaginální epitel narušen a obsah glykogenu snížen. K poškození vaginálního epitelu může také dojít v důsledku

vaginálních infekcí. Podaný estriol, ačkoli ve velmi malé dávce v přípravku Gynoflor, zlepšuje růst a zrání epitelu, a tak poskytuje optimální podmínky pro obnovu vaginální laktobacilové flóry.

Přípravek Gynoflor dodává *L. acidophilus* k obnově vaginální laktobacilové flóry do zdravého stavu, v případech, kdy došlo k dysbióze v důsledku atrofie, infekce nebo v důsledku použití antiinfektiv.

L. acidophilus produkuje látky, jako kyselinu mléčnou a peroxid vodíku, inhibující růst patogenních mikroorganismů. Kromě toho je *L. acidophilus* schopen přilnout k vaginálnímu epitelu, čímž zabráňuje kolonizaci patogeny.

Klinická účinnost

V randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii bylo 48 žen po menopauze s atrofickou vaginitidou léčeno denně po dobu 12 dní buď přípravkem Gynoflor nebo vysokou dávkou (0,5 mg) vaginálního estriolu. Příznaky, míra růstu epitelu a vaginální pH se zlepšilo srovnatelně v obou skupinách.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Jakmile dojde ke kontaktu vaginálních tablet s vaginálním sekretem, začnou se tablety rozpadat, přičemž se začnou uvolňovat *Lactobacillus acidophilus* a estriol. V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že během několika hodin dojde k obnovení metabolismu bakterií *Lactobacillus acidophilus* a to způsobí pokles pH.

Pozitivní estrogenní účinek vyvolaný estriolem nastupuje rovněž velmi rychle a proliferativní stav vaginálního epitelu se rovněž během léčby (6-12 dní) progresivně upravuje.

Vzhledem k nízké dávce estriolu (0,03 mg), lokálnímu podání a omezené absorpci nedochází k žádné akumulaci estriolu a systémové účinky estrogenu jsou velmi nepravděpodobné.

Absorpce

Absorpce estriolu z přípravku Gynoflor byla testována u zdravých žen po menopauze s atrofií vaginálního epitelu. Po jednorázové vaginální aplikaci přípravku Gynoflor došlo pouze k mírnému zvýšení plazmatických koncentrací nekonjugovaného estriolu (biologicky aktivní formy estriolu) v plazmě nad bazální hladinu a maximálních hladin bylo dosaženo za 5 hodin po aplikaci. Za 8 hodin po aplikaci již nebyly hladiny nekonjugovaného plazmatického estriolu zvýšené.

Po 12 dnech terapie přípravkem Gynoflor v dávce 1 vaginální tablety denně byla maximální koncentrace nekonjugovaného estriolu v plazmě téměř nerozeznatelná od bazální úrovně.

Během dvanáctidenní léčby nebyla pozorována kumulace estriolu.

Koncentrace v plazmě pozorované po opakovaném podávání přípravku Gynoflor se pohybovaly v rozmezí normálních postmenopauzálních hodnot endogenní koncentrace nekonjugovaného estriolu v plazmě.

Absorpce estriolu z přípravku Gynoflor se zjišťovala u 16 žen se závažnou atrofií vaginy, které byly na léčbě nesteroidním inhibítorem aromatázy. Ženám byla podávána 1 vaginální tableta přípravku Gynoflor denně po dobu 28 dní s následnou udržovací terapií 3 tablety týdně po dobu 8 týdnů. Farmakokinetické parametry byly hodnoceny 1. a 28. den a hodnoty před zahájením léčby 56. a 84. den. Ve srovnání s hodnotami před zahájením léčby E1 (estron) a E2 (estradiol) v séru nebyly zvýšeny u žádné z žen ani v jednom hodnoceném čase. E3 (estriol) v séru se přechodně zvýšil po prvním podání u 15 z 16 žen se střední C_{max} 104,5 pg/ml po 2 - 3 hodinách po podání. Po 4 týdnech E3 v séru byl mírně zvýšený u 8 žen se střední C_{max} 15,8 pg/ml. Akumulace estriolu v séru nebyla pozorována.

Distribuce

Estrogen cirkuluje v krvi většinou navázán na globulin vázající pohlavní hormony a albumin.

Metabolismus

Hlavními metabolity estriolu jsou 16 α -glukuronid, 3-glukuronid, 3-sulfát a 3-sulfát-16-glukuronid, které cirkulují v krvi ve vysokých koncentracích; tyto konjugáty jsou farmakologicky neaktivní.

Eliminace

Eliminační poločas estriolu je 9 - 10 hodin. Více než 95 % estriolu se vylučuje močí, převážně ve formě glukuronidů.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při vaginální aplikaci musí být zváženy dva toxikologické aspekty: lokální tolerance a možnost systémové toxicity díky absorpci složek přípravku.

Lactobacillus je hlavním mikrobem, který se vyskytuje v pochvě zdravých žen a je hodnocen jako nepatogenní. Z těchto důvodů není zavedení těchto bakterií do vagíny považováno za riziko jakéhokoliv lokálního dráždění a epitelálního poškození.

Výsledky animálních studií (potkani kmene Wistar) dokumentují, že pouze vysoké dávky estriolu mohou vyvolat feminizaci plodů mužského pohlaví.

Vzhledem k nízkým dávkám estriolu, který je obsažen v přípravku Gynoflor se nepředpokládá akutní, ani chronická toxicita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy sušený rozprašením
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
hydrogenfosforečnan sodný
magnesium- stearát

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 2 °C – 8 °C.

5.6. Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PE/PVdC)/Al, krabička.

Po šesti nebo dvanácti vaginálních tabletách.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIVAX Pharmaceuticals, s.r.o.
Moyzesova 868/67
01701 Považská Bystrica
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO:

54/136/00-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 3. 2000
Datum posledního prodloužení přípravku: 18. 6. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 2. 2022