

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 są lekko beżowe, kropkowane, o owalnym, dwuwypukłym kształcie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Przywrócenie flory *Lactobacillus acidophilus* po miejscowym lub układowym leczeniu środkami przeciwnieinfekcyjnymi lub chemioterapeutykami;
- Zanikowe zapalenie pochwy z powodu niedoboru estrogenów w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie lub leczenie wspomagające w hormonalnej terapii zastępczej;
- Wydzielina z pochwy nieznanego pochodzenia (upławy) lub łagodne i umiarkowane przypadki bakteryjnego zapalenia i kandydozy pochwy, kiedy nie ma bezwzględnej konieczności stosowania chemioterapii przeciwnieinfekcyjnej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Przywracanie 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.

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

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- Nowotwory złośliwe (nowotwory estrogenozależne) piersi, macicy lub pochwy
- Krwawienia z pochwy o nieznanym pochodzeniu
- Zapalenie żył lub zapalenie żył w wywiadzie
- Ostre lub przewlekłe choroby wątroby
- Żółtaczka lub żółtaczka 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.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

U pacjentek w podeszłym wieku stosować pod kontrolą zwłaszcza, jeżeli współistnieją: niewydolność serca, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, nadciśnienie, padaczka, migrena, zaburzenia krzepowo-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.

4.6. Wpływa na ciążę i laktację

Gynoflor można stosować w czasie ciąży i karmienia piersią.

Podobnie jednak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując Gynoflor u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.

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/norodnika. Poza tym Gynoflor był stosowany od ponad 15 lat i nie powodował działań niepożądanych.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ estradiolu na płody męskie (patrz punkt 5.3). Estradiol 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 estradiol jedynie w niewielkiej dawce. U kobiet niebędących w ciąży wykazano, że po pierwszym zastosowaniu produktu Gynoflor stężenie estradiolu w osoczu przemijająco zwiększa się, natomiast po dwunastej aplikacji produktu żadnego zwiększenia nie obserwowano. W czasie dłuższego stosowania produktu stężenia estradiolu w osoczu mieszczą się w zakresie normy dla kobiet po menopauzie. Poza tym stężenie estradiolu w osoczu u kobiet w ciąży jest około 1000 razy większe niż u kobiet niebędących w ciąży.

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 preparacie Gynoflor.

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

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, e-mail: ndl@urpl.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 nie działający na endometrium. Estriol zawarty w produkcie Gynoflor ma na celu zapewnienie proliferacji i dojrzewania 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 pochwy jest nieprawidłowy, a ilość zawartego w nim glikogenu zmniejszona. Infekcje pochwy również mogą powodować uszkodzenie nabłonka pochwowego.

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

Do zaburzeń lub eliminacji fizjologicznej flory pochwowej może dojść w wyniku miejscowego lub układowego leczenia lekami przeciwnieinfekcyjnymi, 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 przywracaniu flory pochwowej poprzez dostarczenie egzogennych pałeczek mlekowych i poprawie proliferacji i dojrzewania nabłonka pochwowego dzięki egzogennemu estriolowi, co prowadzi do przywrócenia fizjologicznej równowagi flory pochwowej i nabłonka pochwowego.

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

Laktoza, wykorzystana przy produkcji tabletek dopochwowych, 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 dopochwowych z wydzieliną pochwy tabletki zaczynają się rozpaść 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 dojrzewanie 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 dopochwowym 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 endogenne, 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 uwzględniać 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 dopochwową 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**

30.04.2004 / 11.10.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**