

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gynoflor

vaginálne tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna vaginálna tableta obsahuje 10 miliónov životaschopných baktérií *Lactobacillus acidophilus* a 0,03 mg estriolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálna tableta

Vaginálne tablety sú jemne béžové, bodkované, oválne a bikonvexné s dĺžkou 19 mm a priemerom 12,15 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Gynoflor je indikovaný na:

- liečbu atrofickej vaginitídy a symptomatickej atrofie vagíny spôsobenej deficienciou estrogénu počas menopauzy a po menopauze alebo ako súbežná liečba so systémovou hormonálnou substitučnou terapiou (HST);
- obnovu vaginálnej flóry tvorenej laktobacilom po lokálnej a/alebo systémovej liečbe protiinfekčnými látkami;
- liečbu vaginálneho výtoku neznámeho pôvodu alebo mierne až stredne závažných prípadov bakteriálnej vaginózy, keď použitie protiinfekčnej liečby nie je úplne nevyhnutné.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Obnova vaginálnej flóry tvorenej laktobacilom, liečba vaginálneho výtoku a bakteriálnej vaginózy*  
Maximálna odporúčaná denná dávka je 1 vaginálna tableta, celková dávka je 12 vaginálnych tabliet. Dĺžka používania za normálnych okolností na obnovu vaginálnej flóry je 12 dní a na liečbu vaginálneho výtoku a bakteriálnej vaginózy je 6 dní.

Ak sa vynechá dávka v danom dni, nemá sa podať na ďalší deň, aby sa nahradila vynechaná dávka. V takom prípade sa má pokračovať v bežnom dávkovacom režime.

Nie sú potrebné žiadne preventívne opatrenia na predchádzanie nežiaducim reakciám.

Nie sú potrebné žiadne odporúčania na opakované použitie a nie sú dostupné žiadne podporné klinické údaje.

Nie sú známe žiadne interakcie, pre ktoré by bolo potrebné upraviť dávku.

V liečbe sa má pokračovať aj v prípade, keď je na jej začiatku prítomný vaginálny výtok, svrbenie alebo pálenie.

Liečba sa má prerušiť počas menštruácie a obnoviť po jej skončení.

#### *Atrofická vaginitída a symptomatická atrofia vagíny*

Maximálna odporúčaná denná dávka je 1 vaginálna tableta.

Dĺžka začiatkovej liečby za normálnych okolností je 12 dní, ale môže sa predĺžiť na 24 dní.

Následne sa odporúča udržiavacia dávka 1 vaginálna tableta 2 až 3 dni v týždni.

Na začiatočnú a udržiavaciu liečbu postmenopauzálnych príznakov sa má podávať najnižšia účinná dávka čo najkratšie obdobie (pozri časť 4.4).

V prípade liekov s obsahom estrogénu na intravaginálne použitie, pri ktorých zostáva systémová expozícia estrogénu **v rámci** referenčných postmenopauzálnych hodnôt, sa neodporúča pridať progestagén (ale pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka, v liečbe sa má pokračovať do konca trvania liečby.

Dávkovanie jedenkrát denne:

Ak sa vynechaná dávka nepodá v danom dni, nemá sa podať na ďalší deň, aby sa nahradila vynechaná dávka. V takom prípade sa má pokračovať v bežnom dávkovacom režime.

Dávkovanie dvakrát alebo trikrát týždenne:

Ak sa podanie lieku v určený deň počas udržiavacej liečby vynechá, vynechaná dávka sa má podať čo najskôr.

Liečba sa má ukončiť, ak sa vyskytnú kontraindikácie (pozri časť 4.3) a v nasledujúcich prípadoch: žltacka alebo problémy s pečeňou, výrazné zvýšenie krvného tlaku a nový nástup bolesti hlavy migrenového typu (pozri časť 4.4).

Počas udržiavacej liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly (pozri aj časť 4.4).

Nie sú známe žiadne interakcie, pre ktoré by bolo potrebné upraviť dávku.

#### Špeciálne odporúčania pre dávkovanie:

##### *Staršie pacientky*

Úprava dávky v súvislosti s vekom nie je potrebná.

##### *Pediatrická populácia*

Použitie Gynofloru je kontraindikované u dievčat pred prvou menštruáciou (pozri časť 4.3).

U dospievajúcich dievčat, ktoré už mali prvú menštruáciu, sa odporúča rovnaká dávka ako u dospelých, ak je liečba indikovaná.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Gynoflor sa neskúmal u pacientok s poruchou funkcie obličiek, ale úprava dávky pravdepodobne nie je potrebná.

##### *Porucha funkcie pečene*

Gynoflor sa neskúmal u pacientok s poruchou funkcie pečene. Ako všetky pohlavné hormóny, aj Gynoflor je kontraindikovaný v prípade závažnej poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.3).

#### Spôsob podávania

Vaginálna tableta sa má vložiť hlboko do vagíny večer pred spaním. Je to najlepšie urobiť v ľahu s nohami ľahko pokrčenými (pozri časť 6.6).

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Preukázaná alebo prekonaná rakovina prsníka, alebo podozrenie na ňu.
- Preukázané estrogén-dependentné malígne nádory alebo podozrenie na ne (napr. rakovina endometria).
- Nediagnostikované genitálne krvácanie (pozri časť 4.4).
- Neliečená hyperplázia endometria (pozri časť 4.4).
- Predchádzajúci alebo súčasný venóznym tromboembolizmus (trombóza hlbokých žíl, pľúcna embólia, pozri časť 4.4).
- Preukázané trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Aktívna alebo nedávno prekonaná tromboembolická choroba artérií (napr. angína, infarkt myokardu, pozri časť 4.4).
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ sa testy pečeňových funkcií nevrátili na normálne hodnoty.
- Porfýria.
- Vaginitída so závažným zápalom a hnisavým infiltrátom.
- Gynoflor je kontraindikovaný u dievčat pred prvou menštruáciou.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gynoflor obsahuje iba malé množstvo estriolu a iba malé množstvo z neho sa vstrebáva.

Pri krátkodobom používaní lieku (t. j. 6 – 12 dní) sú len malé riziká v prípade závažnej poruchy funkcie pečene, obličiek a srdca, epilepsie alebo migrény (alebo ak sú v anamnéze), hypertenzie, diabetu mellitus, porfýrie a hyperlipidémie. Vztahuje sa to aj na pacientky so závažným pruritom, tehotenským herpesom alebo exacerbáciou otosklerózy v ranom štádiu tehotenstva a na pacientky s tromboflebitídou alebo tromboembolickými príhodami v anamnéze.

V prípade zhoršenia ktoréhokoľvek z týchto ochorení má byť však liečba Gynoflorom ukončená. Platí to aj v prípade, ak sa počas jeho používania vyskytne abnormálne krvácanie z vagíny.

Pre dlhodobú liečbu Gynoflorom platia ďalšie nasledovné upozornenia.

V prípade liečby postmenopauzálnych príznakov sa má lokálna liečba estrogénom začať, iba ak tieto príznaky nežiaduco ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa má vykonávať dôkladné zhodnotenie rizika a prínosu liečby aspoň raz ročne a v HST sa má pokračovať iba, ak prínos liečby prevyšuje riziko.

Dôkazy o rizikách spojených s HST pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom na nízke absolútne riziko u mladších žien však pomer prínosu a rizika u týchto žien môže byť priaznivejší ako u starších žien.

#### **Lekárske vyšetrenie/kontrola**

Pred začatím alebo obnovením liečby sa má odobrať kompletná osobná a rodinná anamnéza. Podľa nej a s ohľadom na kontraindikácie a upozornenia pri používaní sa má viesť fyzikálne vyšetrenie (zahŕňajúce panvu a prsníky). Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly s frekvenciou a charakterom v závislosti od danej ženy. Ženy majú byť poučené o tom, aké zmeny na prsníkoch majú hlásiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri „Rakovina prsníka“ nižšie). V súlade so súčasne uznávanou skríningovou praxou, prispôbenou podľa individuálnych klinických potrieb pacientky, sa majú vykonávať vyšetrenia zahŕňajúce vhodné zobrazovacie nástroje, napr. mamograf.

#### **Ochorenia, ktoré si vyžadujú dohľad**

Pacientky po menopauze s atrofiou vagíny, ktoré sú na udržiavacej liečbe Gynoflorom, majú byť dôsledne sledované.

Ak sa u nich vyskytuje ktorékoľvek z nasledujúcich ochorení, vyskytlo sa v minulosti a/alebo sa zhoršilo počas tehotenstva alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientka má byť dôsledne sledovaná. Treba vziať do úvahy, že tieto ochorenia sa môžu vrátiť alebo sa môžu zhoršiť počas liečby Gynoflorom, zvlášť:

- Myóm maternice (fibroidy) alebo endometrióza
- Rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvostupňová dedičnosť rakoviny prsníka
- Hypertenzia
- Poruchy funkcie pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes mellitus s cievnyimi komplikáciami alebo bez nich
- Cholelitiáza
- Migréna alebo závažné bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleróza

### **Dôvody na okamžité ukončenie udržiavacej liečby**

Liečba sa má ukončiť, ak sa objavia kontraindikácie a v nasledujúcich situáciách:

- Žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene
- Výrazné zvýšenie krvného tlaku
- Nový nástup bolesti hlavy migrénového typu

### **Hyperplázia endometria a karcinóm**

U žien s intaktnou maternicou je zvýšené riziko hyperplázie endometria a rakoviny pri dlhodobom systémovej podávaní samotných estrogénov.

Pri Gynoflore, s ktorým systémovej expozícia estrogénu zostáva v referenčnom rozsahu postmenopauzálnych hodnôt, sa neodporúča pridávať progestagén.

Bezpečnosť dlhodobého (viac ako jeden rok) alebo opakovaného používania estrogénu podávaného lokálne do vagíny je vo vzťahu k endometriu neistá. Preto ak sa liečba opakuje, má sa aspoň raz ročne prehodnotiť.

Neoponovaná stimulácia estrogénu môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii v reziduálnych lokalitách endometriózy. Preto sa odporúča opatrnosť pri používaní tohto lieku u žien, ktoré prekonali hysterektómiu v dôsledku endometriózy, zvlášť ak majú preukázanú reziduálnu endometriózu.

Ak sa kedykoľvek počas liečby vyskytne krvácanie alebo špinenie, má sa vyšetriť dôvod, napr. biopsiou endometria, na vylúčenie rakoviny endometria (pozri časť 4.3).

*Nasledujúce riziká sú spojené so **systémovou HST** a vzťahujú sa v menšej miere na Gynoflor používaný intravaginálne, pri ktorom expozícia estrogénu zostáva v **referenčnom rozsahu** postmenopauzálnych hodnôt. Majú sa však vziať do úvahy v prípade dlhodobého alebo opakovaného používania Gynofloru.*

### **Rakovina prsníka**

Epidemiologické údaje z veľkej metaanalýzy naznačujú, že nie je zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien, ktoré nemajú rakovinu prsníka v anamnéze a používajú nízke dávky intravaginálne podávaného estrogénu. Nie je známe, či nízke dávky intravaginálne podávaného estrogénu prispievajú k návratu rakoviny prsníka.

### **Rakovina vaječníkov**

Rakovina vaječníkov je oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníkov. Epidemiologické údaje z veľkej metaanalýzy naznačujú mierne zvýšené riziko u žien užívajúcich **systémovú** HST pozostávajúcu len z estrogénu, ktoré sa stáva zjavným po 5 rokoch používania a po vysadení sa časom znižuje.

### **Venóznym tromboembolizmus**

**Systémová** HST je spojená s 1,3 – 3-násobne vyšším rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. trombóza hlbokých žíl alebo pľúcna embólia. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku HST ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky s preukázanými trombofilnými poruchami majú zvýšené riziko VTE a HST môže prispievať k tomuto riziku. HST je preto kontraindikovaná u týchto pacientok (pozri časť 4.3).

Všeobecne známe rizikové faktory pre VTE zahŕňajú používanie estrogénov, starší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhšia imobilizácia, obezita (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), tehotenstvo/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. Nie je zhoda o možnej úlohe varikózných žíl vo VTE.

Ako v prípade všetkých pacientov po operácii, po chirurgickom zákroku sa majú zvážiť preventívne opatrenia proti VTE. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhšie obdobie imobilizácie, odporúča sa dočasne prerušiť HST 4 až 6 týždňov vopred. Liečba sa nemá znova začať, kým žena nie je kompletne mobilná.

U žien bez VTE v osobnej anamnéze, ale s prvostupňovým príbuzným s trombózou v anamnéze v mladom veku sa môže navrhnúť skrining po dôkladnom vysvetlení jeho obmedzení (iba časť trombofilných porúch sa dá zistiť skriningom).

Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá súvisí s trombózou členov rodiny, alebo ak je táto porucha závažná (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HST je kontraindikovaná.

U žien dlhodobo liečených antikoagulantami sa vyžaduje starostlivé zváženie pomeru prínosu a rizika používania HST.

Ak VTE vznikne po začatí liečby, liek sa má vysadiť. Pacientky majú byť poučené o tom, že majú kontaktovať svojho lekára ihneď, ako spozorujú na sebe potenciálny príznak tromboembólie (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť v hrudi, dýchavičnosť).

### **Ischemická choroba srdca (ICHS)**

Samotný estrogén

Údaje z randomizovaných kontrolovaných štúdií nepotvrdili zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii, ktoré sú na **systémovej** jednozložkovej terapii estrogénom.

### **Ischemická cievna mozgová príhoda**

**Systémová** jednozložková terapia estrogénom je spojená s menej ako 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa nemení podľa veku alebo času od menopauzy. Ale keďže riziko cievnej mozgovej príhody na začiatku liečby je výrazne závislé od veku,

celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré používajú HST, sa bude s vekom zvyšovať (pozri časť 4.8).

### **Iné ochorenia**

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín, preto pacientky s poruchou funkcie srdca alebo obličiek majú byť dôsledne sledované.

Ženy s hypertriglyceridémiou majú byť počas substitučnej terapie estrogénom alebo hormonálnej substitučnej terapie dôsledne sledované, pretože s týmto ochorením boli hlásené zriedkavé prípady veľkého zvýšenia triglyceridov v plazme vedúceho k pankreatitíde počas terapie estrogénom.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú globulín viažuci tyroxín, čo vedie k zvýšeniu cirkulujúceho celkového hormónu štítnej žľazy, stanovenému na základe jódu viazaného na proteín, hladiny T4 stĺpcovou alebo rádioimunoanalýzou alebo hladiny T3 rádioimunoanalýzou. Vychytávanie T3 živicou je znížené, čo odzrkadľuje zvýšenú hladinu globulínu viažuceho tyroxín. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. V sére môžu byť zvýšené aj ďalšie väzbové proteíny, napr. globulín viažuci kortikoid, globulín viažuci pohlavné hormóny, čo vedie k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov a pohlavných hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Môžu byť zvýšené aj iné proteíny v plazme (substrát angiotenzinogénu/renínu, alfa-I-antitrypsín, ceruloplazmín).

HST nezlepšuje kognitívne funkcie. Sú určité dôkazy zvýšeného rizika mozgovej demencie u žien, ktoré začnú používať dlhodobú kombinovanú HST alebo jednozložkovú HST s estrogénom vo veku nad 65 rokov.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

*Lactobacillus acidophilus* je citlivý na mnohé protiinfekčné látky (lokálne alebo systémové). Súbežná liečba týmito látkami môže znížiť účinnosť Gynofloru.

Vzhľadom na intravaginálne podávanie a minimálnu systémovú absorpciu je nepravdepodobné, že by mohlo dôjsť k akýmkoľvek klinicky relevantným liekovým interakciám s Gynoflorom. Je však potrebné brať do úvahy interakcie s inou lokálne podávanou intravaginálnou liečbou.

Nie sú dostupné žiadne štúdie možných interakcií medzi Gynoflorom vaginálnymi tabletami a latexovými pomôckami (napr. kondómy, diafragmy atď.). Ako opatrenie sa majú používať iné antikoncepčné metódy, ak je to relevantné, počas používania Gynofloru a v prvých dňoch po vysadení liečby.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### **Gravidita**

K dispozícii sú obmedzené údaje zo štúdií použitia Gynofloru počas gravidity. Nevyplývajú z nich žiadne dôkazy o negatívnych účinkoch na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca.

Endogénna produkcia samotnej placenty má za následok významné zvýšenie hladín estriolu počas tehotenstva, asi 1000-násobne v porovnaní s netehotnými ženami. Keďže estriol je prítomný v Gynoflore vo veľmi nízkej dávke a absorbuje sa iba obmedzene (pozri časť 5.2), nežiaduce účinky na plod/novorodenca po použití tohto lieku počas gravidity sú nepravdepodobné.

Farmakovigilančné údaje zhromažďované v priebehu mnohých rokov tiež nenaznačujú žiadne zvýšené riziko.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky na plod po perorálnom podávaní estriolu. Môžu byť extrapolované na ľudí len v obmedzenej miere, v každom prípade pozri časť 5.3.

Gynoflor sa môže používať počas gravidity po dôkladnom zvážení súvisiaceho rizika a prínosu lekárom.

### Dojčenie

Estriol sa vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na malé množstvo a nízku mieru absorpcie estriolu z Gynofloru cez vagínu (pozri Farmakokinetické vlastnosti) sa Gynoflor môže používať počas laktácie.

### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie vplyvu na plodnosť u zvierat.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Gynoflor nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky pozorované v klinických skúšaních zahŕňajúcich Gynoflor a zozbierané počas dohľadu po uvedení lieku na trh sú zoradené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencií, ktoré sú definované nasledovne:

Trieda orgánových systémov (napr. podľa MedDRA)	Menej časté, $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé, $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Svrbenie vo vulvovaginálnej oblasti, výtok z vagíny, pocity pálenia vo vulvovaginálnej oblasti (zvlášť na začiatku liečby)	
Infekcie a nákazy	Zápal vagíny	
Poruchy imunitného systému		Alergická reakcia so začervenaním a svrbením

Po náhodnom perorálnom použití sa nepredpokladajú žiadne negatívne účinky v ústnej dutine.

### **Účinky liekovej skupiny spojené so systémovou HST**

*So systémovou HST sú spojené nasledujúce riziká a s liekmi s obsahom estrogénu na intravaginálne použitie, pri ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v referenčnom rozsahu postmenopauzálnych hodnôt, sa prejavujú v menšej miere.*

### **Rakovina vaječníkov**

Používanie **systémovej** HST je spojené s mierne zvýšeným rizikom diagnostikovania rakoviny vaječníkov (pozri časť 4.4).

Z metaanalýzy 52 epidemiologických štúdií bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien, ktoré boli v danom čase na systémovej HST v porovnaní so ženami, ktoré nikdy nepoužívali HST (relatívne riziko 1,43; 95 % interval spoľahlivosti 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 až 54 rokov používajúcich HST 5 rokov to má za následok o 1 prípad navyše na 2000 používateľiek. Spomedzi žien vo veku 50 až 54 rokov nepoužívajúcich HST asi 2 ženám z 2000 bude v priebehu najbližších 5 rokov diagnostikovaná rakovina vaječníkov.

## **Riziko venózneho tromboembolizmu**

**Systémová HST** je spojená s 1,3 – 3-násobne vyšším relatívnym rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcneho embolizmu. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku používania HST (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií Iniciatívy pre zdravie žien (WHI, z ang. Women's Health Initiative) sú uvedené nižšie:

Štúdie WHI – prídavné riziko VTE po 5 rokoch používania

Vekové rozpätie (roky)	Výskyt na 1000 žien v ramene na placebe po 5 rokoch	Relatívne riziko a 95 % interval spoľahlivosti	Prípady navyše na 1000 používateľiek HST
Len perorálne podávaný estrogén*2			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

\*Štúdiá so ženami po odstránení maternice.

## **Riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody**

Používanie **systémovej HST** je spojené s menej ako 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej cievnnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnnej mozgovej príhody nie je zvýšené počas používania HST.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo trvania liečby, ale keďže riziko pred začatím liečby je výrazne závislé od veku, celkové riziko cievnnej mozgovej príhody u žien, ktoré používajú HST, bude s vekom narastať, pozri časť 4.4.

Kombinované štúdie WHI – prídavné riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody\* po 5 rokoch používania

Vekové rozpätie (roky)	Výskyt na 1000 žien v ramene na placebe po 5 rokoch	Relatívne riziko a 95 % interval spoľahlivosti	Prípady navyše na 1000 používateľiek HST po 5 rokoch
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\*Nebola odlíšená ischemická cievnna mozgová príhoda od hemoragickej.

## **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky po predávkovaní pri intravaginálnom použití. Dochádza len k zvýšeniu počtu laktobacilov vo vaginálnom prostredí. Ide vlastne o žiaduci účinok tohto lieku. Čo sa týka estriolu, je možné prechodné zvýšenie jeho koncentrácií v sére. K systémovým účinkom zvyčajne nedochádza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: gynekologické antiinfektíva a antiseptiká, iné antiinfektíva a antiseptiká; pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, estrogény, kombinácie s inými liečivami.

ATC kódy: G03CC06

### **Mechanizmus účinku**

Gynoflor má jedinečný dvojitý mechanizmus účinku. Estriol v Gynoflore stimuluje rast a dozrievanie vaginálneho epitelu, čo má za následok zvýšenie množstva glykogénu a vedľajších produktov glykogénu vo vaginálnom sekréte. Glykogén a vedľajšie produkty sú zdrojom výživy pre baktérie laktobacilov a estriol napomáha priľnutiu laktobacilov k vaginálnemu epitelu. *Lactobacillus acidophilus* metabolizuje glykogén a vedľajšie produkty na kyselinu mliečnu, čím pomáha udržiavať lokálne pH vagíny na normálnych hodnotách (pod 4,5) a vytvára zdravý vaginálny ekosystém.

*Lactobacillus* je druh baktérií, ktoré sa prirodzene nachádzajú v zdravej vagíne. Laktobacily sú nepatogénne baktérie, ktoré zabraňujú kolonizácii a rastu patogénnych mikroorganizmov vo vagíne. Fermentujú glykogén nachádzajúci sa vo vaginálnom epitelu na kyselinu mliečnu. Výsledné kyslé prostredie (pH 3,8 – 4,5) vytvára nepriaznivé podmienky na kolonizáciu a rast patogénnych mikroorganizmov a vytvára optimálne médium na rast laktobacilov. Okrem kyseliny mliečnej laktobacily produkujú aj peroxid vodíka a bakteriocíny, ktoré tiež inhibujú rast patogénnych mikroorganizmov.

Estriol je endogénny estrogénový hormón, ktorý je prirodzene prítomný u ľudí, a je hlavným metabolitom estradiolu a estrónu. Estriol sa nemôže premeniť na estradiol a estrón. Estriol je definovaný ako estrogén s krátkym účinkom, ktorý obsadzuje receptory na najkratší čas (asi 10-krát kratšie ako estradiol) spomedzi všetkých prirodzených estrogénov. Estrogény pôsobia prostredníctvom väzby na jadrové estrogénové receptory, proteíny viažuce DNA, ktoré sa nachádzajú v tkanivách reagujúcich na estrogén a prostredníctvom regulácie transkripcie malého počtu génov. Určité estrogénové účinky, tzv. skoré účinky, sú pozorované po podaní samotného estriolu, zatiaľ čo ďalšie, neskoré účinky sú sledované len s estradiolom, ktorý má dlhší retenčný čas v cieľovom orgáne, ale nie s estriolom.

#### Farmakodynamické účinky

Liečebný účinok Gynofloru spočíva v obnovení zdravého vaginálneho epitelu a fyziologickej laktobacilovej flóry a v opätovnom nastolení prirodzených obranných mechanizmov proti atrofii a infekcii pomocou lokálnej liečby tabletou obsahujúcou estriol a *Lactobacillus acidophilus*.

K narušeniu alebo zhoršeniu vaginálnej laktobacilovej flóry môže dôjsť v dôsledku zmien v hladinách estrogénov, lokálnej alebo systémovej liečby antiinfektívami, pri závažných ochoreniach, nevhodných hygienických zásahoch a vaginálnych infekciách. V nefyziologickom vaginálnom prostredí sa môže znížiť počet laktobacilov alebo môžu chýbať a ich ochranná funkcia nie je už zabezpečená.

Estriol v Gynoflore zabezpečuje rast a dozrievanie vaginálneho epitelu. Zmnožený a vyzretý vaginálny epitel pôsobí ako fyzická bariéra a zásobáren glykogénu, výživový substrát pre laktobacily. V prípade hormonálnych porúch, častejšie sa vyskytujúcich v pokročilom veku, vaginálny epitel je narušený a obsah glykogénu znížený. K poškodeniu vaginálneho epitelu môže tiež dôjsť v dôsledku vaginálnych infekcií. Podaný estriol, hoci vo veľmi malej dávke v Gynoflore, zlepšuje rast a dozrievanie epitelu, a tak poskytuje optimálne podmienky na obnovu vaginálnej laktobacilovej flóry.

Gynoflor dodáva *L. acidophilus* na obnovu vaginálnej laktobacilovej flóry do zdravého stavu, keď došlo k dysbióze v dôsledku atrofie, infekcie alebo v dôsledku použitia antiinfektíva. *L. acidophilus* produkuje látky, ako kyselinu mliečnu a peroxid vodíka, inhibujúce rast patogénnych mikroorganizmov. Okrem toho *L. acidophilus* je schopný priľnúť k vaginálnemu epitelu, zabraňujúc tak kolonizácii patogénmi.

*Lactobacillus acidophilus* a estriol pôsobia svojím účinkom vnútri vagíny.

Laktóza, ktorá sa používa na výrobu vaginálnych tabliet, môže byť tiež laktobacilom fermentovaná na kyselinu mliečnu. Reprodukcia laktobacilu a vaginálna rekolonizácia týmito baktériami nastupuje po prvom podaní Gynofloru.

#### Klinická účinnosť

V klinických štúdiách s Gynoflorom u žien po menopauze s príznakmi vaginálnej atrofie bolo preukázané významné zlepšenie príznakov, vaginálneho indexu dozrievania (VMI, z ang. vaginal maturation index) a laktobacilovej flóry. V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii boli ženy po menopauze liečené 12 dní jedenkrát denne Gynoflorom (n=44) alebo boli na placebe (n=43), následne bola v otvorenej fáze podávaná udržiavacia liečba Gynoflorom dvakrát týždenne počas 12 týždňov (n=87). VMI sa zvýšil výrazne viac s Gynoflorom (35,2 %) v porovnaní s placebom (9,9 %,  $p < 0,001$ ). Percento žien s mierne až závažne suchou vagínou sa znížilo výrazne viac a laktobacilový stupeň sa zlepšil výrazne viac s Gynoflorom v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ). Udržiavacia dávka 2 vaginálne tablety Gynofloru týždenne bola dostatočná na udržanie zlepšeného dozrievania a na prevenciu návratu príznakov vaginálnej atrofie.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii bolo 48 žien po menopauze s atrofickou vaginitídou liečených denne počas 12 dní buď Gynoflorom, alebo vysokou dávkou (0,5 mg) vaginálneho estriolu. Príznaky, miera rastu epitelu a vaginálne pH sa zlepšilo porovnateľne v oboch skupinách.

Do randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie bolo zaradených celkovo 360 žien s vaginálnymi infekciami pred menopauzou a po menopauze. Všetky ženy dostali najskôr protiinfekčnú liečbu a potom boli randomizované v pomere 2:1 do skupín s Gynoflorom alebo s placebom v dávke jedenkrát denne 6 dní (pred menopauzou) alebo 12 dní (po menopauze). Index normálnej flóry (NFI), zohľadňujúci počty laktobacilov, patogénov, leukocytov a vaginálne pH, sa zlepšil oveľa výraznejšie s Gynoflorom ako s placebom ( $p < 0,005$ ).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii bolo zahrnutých 32 žien pred menopauzou s diagnostikovanou bakteriálnou vaginózou, ktoré dostávali buď Gynoflor, alebo placebo jedenkrát denne počas 6 dní. V skupine na Gynoflore 77 % žien bolo po liečbe vyliečených v porovnaní s 25 % v skupine na placebe ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Len čo sa vaginálna tableta dostane do kontaktu s vaginálnym sekrétom, začne sa rozkladať, pričom sa uvoľňujú *Lactobacillus acidophilus* a estriol. *In vitro* pokusy ukázali, že laktobacily obnovujú svoj metabolizmus a spôsobujú zníženie pH v priebehu niekoľkých hodín.

Pozitívny účinok estrogénu, indukovaný estriolom, nastupuje tiež rýchlo a úroveň rastu a dozrievania vaginálneho epitelu sa v priebehu liečby (6 – 12 dní) postupne zlepšuje.

Vzhľadom na nízku dávku estriolu (0,03 mg), lokálne podávanie a obmedzenú absorpciu nedochádza k žiadnej akumulácii estriolu a systémové účinky estrogénu sú veľmi nepravdepodobné.

### Absorpcia

Absorpcia estriolu z Gynofloru sa skúmala u zdravých žien po menopauze s atrofickým epitelom. Po jednej intravaginálnej aplikácii Gynofloru sa pozoroval nárast koncentrácie nekonjugovaného estriolu (biologicky aktívnej formy) v plazme nad bazálnu hladinu a maximálna koncentrácia estriolu sa dosiahla po 5 hodinách. Po 8 hodinách koncentrácia nekonjugovaného estriolu v plazme už nebola zvýšená.

Po 12-dňovej liečbe Gynoflorom jedenkrát denne jedna dávka Gynofloru viedla k maximálnej koncentrácii nekonjugovaného estriolu v plazme, ktorá bola výrazne nižšia, 2,3 pg/ml (odpočítané od hodnoty na vstupe) a bola takmer nerozoznateľná od normálneho rozpätia hodnôt na vstupe do štúdie. Počas 12-dňovej liečby sa nepozorovala akumulácia estriolu. Koncentrácie v plazme pozorované po opakovanom podávaní Gynofloru sa pohybovali v rozpätí normálnych postmenopauzálnych hodnôt endogénnej koncentrácie nekonjugovaného estriolu v plazme.

Absorpcia estriolu z Gynofloru sa zisťovala u 16 žien so závažnou atrofiou vagíny, ktoré boli na liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy. Ženám bola podávaná 1 vaginálna tableta Gynofloru denne počas 28 dní s následnou udržiavacou terapiou 3 tablety týždenne počas 8 týždňov. Farmakokinetické

parametre boli hodnotené v 1. a 28. deň a hodnoty pred začatím liečby na 56. a 84 deň. V porovnaní s hodnotami pred začatím liečby E1 (estrón) a E2 (estradiol) v sére neboli zvýšené u žiadnej zo žien ani v jednom hodnotenom čase po intravaginálnom podaní. E3 (estriol) v sére sa prechodne zvýšil po prvom podaní u 15 zo 16 žien so strednou  $C_{max}$  104,5 pg/ml prítomnou po 2 – 3 hodinách po podaní. Po 4 týždňoch E3 v sére bol mierne zvýšený u 8 žien so strednou  $C_{max}$  15,8 pg/ml. Akumulácia estriolu v sére nebola pozorovaná.

### Distribúcia

Distribúcia exogénnych estrogénov je podobná ako pri endogénnych estrogénoch. Estrogény sú distribuované v tele a vo všeobecnosti sa nachádzajú vo vyššej koncentrácii v cieľových orgánoch pohlavných hormónov. Estrogén cirkuluje v krvi zväčša naviazaný na globulín viažuci pohlavné hormóny a albumín.

### Metabolizmus

Hlavnými metabolitmi estriolu sú 16 $\alpha$ -glukuronid, 3-glukuronid, 3-sulfát a 3-sulfát-16-glukuronid, ktoré cirkulujú v krvi vo vysokých koncentráciách; tieto konjugáty sú farmakologicky neaktívne.

### Eliminácia

Eliminačný polčas estriolu je 9 – 10 hodín. Viac ako 95 % estriolu sa vylučuje močom, prevažne vo forme glukuronidov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Pri liekoch podávaných do vagíny je potrebné zohľadniť dva toxikologické aspekty: lokálnu toleranciu a možnú systémovú toxicitu v dôsledku absorpcie zložiek.

Laktobacily sú v zdravej ľudskej vagíne prevládajúce mikroorganizmy a považujú sa za nepatogénne. Preto sa neočakáva, že by zavedenie týchto baktérií do vagíny zapríčinilo lokálnu iritáciu alebo poškodenie epitelu.

Estriol je steroidný pohlavný hormón, ktorý sa vyskytuje takmer výlučne u ľudí. Preto extrapolácia údajov získaných zo štúdií na zvieratách na ľudí má malý význam. Výsledky pokusov so zvieratami (Wistar potkany) ukázali, že iba vysoké dávky estriolu môžu viesť k feminizácii samčích plodov.

Vzhľadom na nízku dávku estriolu v Gynoflore sa neočakáva žiadna akútna alebo chronická toxicita.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza (E460a)  
stearát horečnatý (E470b)  
hydrogenfosforečnan sodný (E339)  
sodná soľ karboxymetylškrobu

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávanie Gynofloru pri izbovej teplote počas 1 – 2-týždňovej liečby neovplyvňuje jeho účinok.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Al blistre

Balenia obsahujúce 6 alebo 12 vaginálnych tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Gynoflor obsahuje pomocné látky, ktoré sa úplne nerozpúšťajú, takže zvyšky tablety môžu niekedy spôsobiť znečistenie spodnej bielizne. Nemá to žiadny vplyv na účinnosť Gynofloru.

V zriedkavých prípadoch pri veľmi suchej vagíne sa môže stať, že vaginálna tableta sa nerozpustí a z vagíny sa vylúči neporušená tableta. V dôsledku toho liečba nie je optimálna. Pre vagínu to však nie je nebezpečné. Na predchádzanie tomuto javu možno vaginálne tablety zvlhčiť kvapkou vody pred vložením do veľmi suchej vagíny.

Pacientky majú používať hygienické vložky alebo slipové vložky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

VIVAX Pharmaceuticals, s.r.o.  
Moyzesova 868/67  
017 01 Považská Bystrica  
Slovensko

### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

54/0386/00-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6. februára 2001  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júla 2006

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2022