

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Gynoflor®**

Vaginaltablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginaltablette enthält:
Lactobacillus-acidophilus-Kulturyophilisat
50 mg (mit mindestens 10⁸ lebensfähigen
oder vermehrungsfähigen Keimen), Estriol
0,03 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginaltablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Atrophische Vaginitis bei postmenopausalen Frauen.

Anschlussbehandlung nach antiinfektiver Therapie von Vaginalinfektionen (von z.B. bakterieller Vaginose, Trichomoniasis, Candidose), wenn nach Infektsanierung Symptome (z.B. Fluor) persistieren.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungAtrophische Vaginitis

Während 12 Tagen täglich abends 1 Vaginaltablette tief in die Scheide einführen.

Anschließend wird eine Erhaltungstherapie von zweimal wöchentlich 1 Vaginaltablette empfohlen.

Anschlussbehandlung nach anti-infektiver Therapie

Täglich abends 1 Vaginaltablette während 6 bis 12 Tagen möglichst tief in die Scheide einführen.

Bei trockener Scheide empfiehlt es sich, die Vaginaltabletten vor dem Einführen mit Wasser anzufeuchten, um die Auflösung zu unterstützen.

Tritt während einer Behandlung mit Gynoflor® eine Menstruation ein, sollte die Anwendung solange unterbrochen und danach wieder aufgenommen werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vergessene Anwendung

- Bei täglicher Anwendung:
Wird die vergessene Anwendung erst am nächsten Tag festgestellt, sollte diese nicht mehr nachgeholt werden. Es ist in diesem Fall mit dem Dosierschema wie gewohnt fortzufahren.
- Bei zweimaliger Anwendung pro Woche:
Wird während der zweimaligen Anwendung pro Woche vergessen, das Arzneimittel zur einmal gewählten Zeit anzuwenden, ist dies so bald wie möglich nachzuholen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v.a. Endometriumkarzinom)
- Endometriose oder diesbezüglicher Verdacht
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (v.a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Vaginitis mit starker Entzündung und eitrigen Infiltraten
- Gynoflor® soll nicht bei Mädchen vor der Geschlechtsreife angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine lokale Estrogentherapie sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Wie bei allen Estrogen-basierten Arzneimitteln sollten Nutzen und Risiken mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Die Therapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Gynoflor® Vaginaltabletten dürfen nicht mit Estrogen-haltigen Arzneimitteln zur systemischen postmenopausalen Hormontherapie kombiniert werden, da keine Studien zur Sicherheit und den Risiken von Estrogen-Konzentrationen vorliegen, die bei der kombinierten Behandlung erreicht werden.

Medizinische Untersuchungen/Nachuntersuchungen:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Behandlung ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Weiterhin sollte die Patientin vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Gynoflor® sorgfältig körperlich und gynäkologisch untersucht werden. Die Häufigkeit und Art der Untersuchung sollte sich nach der individuellen Risikosituation der Patientin richten. Die Patientinnen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen, z.B. unerwartete genitale Blutungen oder Veränderungen der Brüste, sie dem Arzt mitteilen müssen.

Die Untersuchungen einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie sind entsprechend der gegenwärtig üblichen

Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Patientin durchzuführen.

Situationen, die bei einer Erhaltungstherapie mit Gynoflor® bei postmenopausalen Patientinnen mit atrophischer Vaginitis eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Behandlung mit Gynoflor® auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades,
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte,
- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose,
- Risikofaktoren für Thromboembolien oder Thromboembolien in der Vorgeschichte,
- Migräne oder schwere Kopfschmerzen,
- systemischer Lupus erythematodes,
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenom),
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße,
- Cholelithiasis,
- Hypertonie,
- Epilepsie,
- Asthma,
- Otosklerose,
- fibrozystische Mastopathie.

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Erhaltungstherapie:

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Iktus oder Verschlechterung der Leberfunktion,
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks,
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist unter oraler Estrogenmonotherapie in Abhängigkeit der Therapiedauer und der Estrogendosis erhöht. Bei Gynoflor®, bei dem die systemische Estrogenexposition im normalen postmenopausalen Bereich bleibt, ist es nicht empfehlenswert, zusätzlich ein Progestagen zu geben. Die Endometriumssicherheit bei Langzeit- (mehr als ein Jahr) oder wiederholter Anwendung von lokal vaginal verabreichtem Estrogen ist unklar. Daher sollte die Therapie bei wiederholter Anwendung mindestens jährlich überprüft werden. Für eine vaginale Estriolmonotherapie wurde ein erhöhtes Risiko für Endometriumhyperplasie oder Uteruskarzinom nicht belegt. Wenn eine langfristige Behandlung erforderlich ist, werden jedoch regelmäßige Untersuchungen mit besonderem Augenmerk auf Symptome, die auf eine Endometriumhyperplasie oder eine maligne Erkrankung des Endometriums hindeuten, empfohlen.

Sollten während der Behandlung Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten oder nach Beendigung der Behandlung

anhalten, müssen die Ursachen abgeklärt werden. Zum Ausschluss einer malignen Entartung kann eine Endometriumbiopsie erforderlich sein.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prämaligen und malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte das Arzneimittel bei Frauen mit Vorsicht angewendet werden, bei denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und eine residuale Endometriose vorliegt.

Die folgenden Risiken wurden mit einer systemischen HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Gynoflor®, dessen systemische Östrogenexposition im normalen postmenopausalen Bereich bleibt. Sie sollten jedoch im Falle einer langfristigen oder wiederholten Anwendung von Gynoflor® in Betracht gezogen werden.

Brustkrebs

Die epidemiologische Evidenz aus einer groß angelegten Metaanalyse deutet darauf hin, dass das Brustkrebsrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs in der Vorgeschichte, die niedrig dosierte vaginal applizierte Estrogene einnehmen, nicht erhöht ist. Es ist nicht bekannt, ob niedrig dosierte vaginale Estrogene das Wiederauftreten von Brustkrebs stimulieren.

Uterus- und Ovarialkarzinom

Die systemische Estrogenbehandlung kann das Risiko von bestimmten Karzinomen, insbesondere Uterus- und Ovarialkarzinom erhöhen. Gynoflor® Vaginaltabletten werden lokal angewandt und enthalten eine niedrige Estrioldosis. Es ist daher nicht zu erwarten, dass das Risiko für Karzinome durch deren Anwendung steigt.

Ovarialkarzinom

Die Häufigkeit des Ovarialkarzinoms ist weit geringer als die des Mammakarzinoms. Epidemiologische Evidenz aus einer groß angelegten Metaanalyse deutet auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen hin, die eine Östrogen-Mono-HRT erhalten. Diese Risikoerhöhung zeigt sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren und geht nach dem Absetzen mit der Zeit zurück.

Venöse thromboembolische Erkrankungen, Schlaganfall und koronare Herzkrankheit

Venöse Thromboembolie

Systemische HRT ist mit einer Erhöhung des Risikos der Entwicklung venöser Thromboembolien (VTE) – d.h. tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien – um den Faktor 1,3 bis 3 verbunden. Das Auftreten solcher Ereignisse ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als in deren späteren Verlauf (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen bekannter Thrombophilie tragen ein erhöhtes VTE-Risiko, das durch eine HRT möglicherweise noch weiter erhöht wird. HRT ist bei diesen Patientinnen daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE gehören die Anwendung von Östrogenen, fortgeschrittenes Alter, große chirurgische Eingriffe, lange Immobilisierung, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebserkrankungen.

Hinsichtlich der möglichen Rolle von Krampfadern bei VTE besteht kein Konsens.

Wie bei allen postoperativen Patienten, müssen prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach Operationen berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einem elektiven chirurgischen Eingriff wird empfohlen, die HRT 4- bis 6 Wochen vor der Operation vorübergehend abzusetzen. Sie sollte erst dann wiederaufgenommen werden, wenn die Patientin vollständig mobilisiert ist.

Frauen, bei denen es keine VTE in der persönlichen Anamnese gibt, die aber einen Verwandten ersten Grades mit anamnestisch bekannter Thrombose in jungen Jahren haben, kann nach eingehender Beratung zu deren Limitationen (nur ein Teil der thrombophilen Defekte werden in diesem Screening gefunden) ein Screening angeboten werden.

Falls ein thrombophiler Defekt entdeckt wird, der mit Thrombose bei Familienmitgliedern gekoppelt oder „schwerwiegend“ ist (z.B. Antithrombin-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination mehrerer Defekte), ist HRT kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits unter einer dauerhaften gerinnungshemmenden Therapie stehen, ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT erforderlich.

Im Fall der Entwicklung einer VTE nach Einleiten der Therapie sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie ein mögliches Thromboembolie-Symptom bei sich bemerken (z.B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlich eintretende Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Östrogen-Monotherapie

Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zeigen kein erhöhtes KHK-Risiko bei hysterektomierten Frauen unter systemischer Östrogen-Monotherapie.

Ischämischer Schlaganfall

Eine systemische Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko einen Schlaganfall zu erleiden in hohem Maße vom Alter abhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls bei Frauen unter einer HRT mit dem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungszustände

- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie sollten während einer Östrogen- oder Hormonersatztherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Östrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Östrogene erhöhen die Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des ge-

samten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, gemessen als proteingebundenes Iod (PBI), T4-Spiegel (Gelfiltration oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegel (Radioimmunoassay). Die Aufnahme von T3 im Ionenaustauscherharz ist vermindert, was die erhöhte TBG-Konzentration widerspiegelt. Die Konzentrationen an freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, d.h. Transcortin (CBG), Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), mit der Folge erhöhter Corticosteroid- bzw. Sexualhormonspiegel im Blut. Die Konzentrationen freier oder biologisch aktiver Hormone sind unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

- Die Anwendung einer HRT führt nicht zur Verbesserung kognitiver Funktionen. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Demenzrisiko bei Frauen, welche nach dem 65. Lebensjahr mit einer kontinuierlichen kombinierten oder Östrogen-Mono-HRT beginnen.

Patientinnen, die unter einer schweren Niereninsuffizienz leiden, sollten sorgfältig überwacht werden, da dadurch der Estriol-Blutspiegel erhöht sein kann.

Östrogene können Flüssigkeitsretention verursachen, weshalb Patientinnen mit Herz- oder Niereninsuffizienz aufmerksam beobachtet werden sollten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lactobacillus acidophilus ist gegen zahlreiche Antibiotika und Chemotherapeutika empfindlich. Gleichzeitige systemische oder lokale Behandlung mit Antibiotika und Chemotherapeutika kann zur verminderten Wirksamkeit von Gynoflor® führen.

Aufgrund der vaginalen Verabreichung und minimalen systemischen Resorption ist das Auftreten klinisch relevanter Arzneimittelwechselwirkungen mit Gynoflor® unwahrscheinlich. Wechselwirkungen mit anderen in der Vagina lokal angewendeten Präparaten sind jedoch nicht auszuschließen.

Es liegen keine Studien über mögliche Wechselwirkungen zwischen Gynoflor® Vaginaltabletten und Latex-Produkten (z.B. Kondome, Diaphragmen etc.) vor. Als Vorsichtsmaßnahme sollten während der Anwendung von Gynoflor® und in den ersten Tagen nach Absetzen der Behandlung ggf. andere Verhütungsmethoden angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus Studien zur Anwendung von Gynoflor® in der Schwangerschaft vor. Sie liefern keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Langjährige Pharmakovigilanzdaten zeigen ebenfalls kein erhöhtes Risiko.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nach oraler Gabe von Estriol unerwünschte

Effekte auf den Föten. Diese sind allerdings nur bedingt auf den Menschen übertragbar (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft kommt es bereits durch die plazentare Produktion endogen zu einem stark erhöhten Estriolspiegel.

Da Estriol in Gynoflor® sehr niedrig dosiert vorliegt und nur in geringem Umfang resorbiert wird (siehe Pharmakokinetik), sind unerwünschte Wirkungen auf den Föten oder das Neugeborene bei einer Verwendung von Gynoflor® während der Schwangerschaft wenig wahrscheinlich.

Gynoflor® kann während der Schwangerschaft nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Estriol geht in die Muttermilch über. Wegen der geringen Menge und der niedrigen vaginalen Resorptionsquote von Estriol in Gynoflor® (siehe Pharmakokinetik) kann Gynoflor® während der Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle 1

Bei versehentlicher oraler Applikation sind keine negativen Wirkungen zu erwarten.

Mit systemischer Hormonersatztherapie assoziierte Klasseneffekte

Folgende Risiken (Ovarialkarzinom, venöse Thromboembolie, ischämischer Schlaganfall) waren mit systemischer Hormonersatztherapie assoziiert und gelten in geringerem Maß auch für östrogenhaltige Arzneimittel zur vaginalen Applikation, bei denen die systemische Östrogenexposition im normalen postmenopausalen Bereich bleibt.

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung einer **systemischen** HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95 % KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt etwa ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Risiko venöser Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer VTE, d. h. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer **systemischen** HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Siehe Tabelle 2

Schlaganfallrisiko

Die Anwendung einer **systemischen** HRT ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 3

Neben diesen wurden andere sehr seltene Nebenwirkungen bei höher dosierter syste-

Tabelle 1

Systemorganklasse (z. B. MedDRA-SOC)	Häufige UAW, > 1/100, < 1/10	Gelegentliche UAW, > 1/1000, < 1/100	Seltene UAW > 1/10.000, < 1/1000	Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich (besonders zu Beginn der Behandlung)	Vaginaler Ausfluss Vulvovaginaler Pruritus Vaginale Blutung Vaginale Rötung	Vulvovaginaler Ausschlag Hypermenorrhoe Vulvovaginale Beschwerden Vaginale Lazerationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Bauchschmerzen Übelkeit Magenschmerzen	Durchfall
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Lokale allergische Reaktion mit Rötung und Pruritus		Schmerzen an der Applikationsstelle Ausschlag
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis Zystitis		
Erkrankungen des Nerven- systems			Kopfschmerzen Tremor	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Abnormale Haarstruktur	

Tabelle 2: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT- Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 3: Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall** nach 5-jähriger HRT-Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT- Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

** Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

mischer Estrogen/Gestagen-Therapie berichtet. Dies sind:

- estrogenabhängige gutartige und bösartige Tumore, z. B. Endometriumkrebs und Brustkrebs (siehe auch Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung);
- Myokardinfarkt;
- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Bei vaginaler Überdosierung treten keine Nebenwirkungen auf. Es wird lediglich die Zahl der Laktobazillen im Vaginalmilieu erhöht. Dies ist ohnehin die erwünschte Wirkung des Präparates. In Bezug auf Estriol ist ein kurzfristiger Anstieg der Serumkonzentration möglich. Systemische Wirkungen treten nicht auf.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Aus unter a) genannten Gründen sind keine Therapiemaßnahmen bei einer Überdosierung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Vaginaltherapeutikum, Mikroorganismen enthaltendes Präparat
ATC-Code: G03C C06

Lactobacilli acidophili, welche als Kulturlyophilisat in die Scheide eingebracht werden, sind innerhalb kurzer Zeit stoffwechselaktiv und metabolisieren Kohlenhydrate zu Milchsäure. Als selektiver Nährstoff steht den Laktobazillen Milchsäure zur Verfügung, welcher als Hilfsstoff in der Vaginaltablette enthalten ist.

Durch Wachstum und Vermehrung der Laktobazillen werden einerseits pathogene Keime verdrängt, andererseits wird der pH-Wert gesenkt und dadurch das Wachstum pathogener Keime verlangsamt oder gehemmt.

Sobald die Vaginaltablette mit der Scheidenflüssigkeit in Kontakt kommt, beginnt

der Zerfall und die Freisetzung der lyophilisierten Keime. In-vitro-Experimente haben gezeigt, dass die Laktobazillen dabei innerhalb weniger Stunden ihren Stoffwechsel wieder aufnehmen und die Senkung eines auffällig erhöhten pH-Wertes bewirken. Nach etwa 2 Stunden ist die logarithmische Wachstumskurve erreicht und innerhalb 6 bis 12 Stunden ist eine pH-Wert-Senkung von 2 bis 3 Einheiten möglich.

Die Senkung des pH-Wertes ist bereits 1 bis 2 Tage nach Beginn der Therapie festzustellen. Abhängig von pH-Wert und Keimbeseidlung im Ausgangsbefund ist nach spätestens 1 Woche die physiologische Vaginalflora mit saurem pH-Wert (3,8–4,2) wieder hergestellt.

Vaginal appliziertes Estriol bewirkt eine Normalisierung der Proliferation des Vaginalepithels mit zunehmender Glykogenbildung. Damit wird die Wiederbesiedlung der Vagina mit Laktobazillen nachhaltig unterstützt.

Der durch Estriol induzierte positive Estrogeneffekt setzt ebenfalls rasch ein und baut sich während der Behandlungsdauer (1 Woche) progressiv auf.

Auch bei atrophisiertem Vaginalepithel zeigt sich nach einwöchiger Behandlung mit Gynoflor® eine messbare Erhöhung des Proliferationsgrades.

Die physiologischen Verhältnisse auf der Vaginalschleimhaut (Döderlein-Flora) sowie der erreichte Proliferationsgrad, wie sie aus einer Behandlung mit Gynoflor® hervorgehen, können Wochen bis Monate bestehen bleiben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Lactobacillus acidophilus wirkt nur lokal in der Vagina, es findet keine Resorption bzw. Infektion statt. Als Bestandteil der natürlichen Scheidenflora verbleiben die Laktobazillen in Symbiose mit dem Vaginalepithel am Applikationsort.

Es findet eine rasche Resorption von Estriol durch die Vaginalschleimhaut statt, das Resorptionsmaximum wird nach 2 Stunden erreicht.

Bioverfügbarkeit:

Die vaginale Resorption von Estriol ist grundsätzlich möglich. Bei Einzeldosen von 1 mg steigt die Serum-Konzentration des Estriols an und erreicht ca. 2 bis 4 Stunden nach der Applikation das 18- bis 19-fache des Ausgangswerts.

Bei der lokalen Applikation von 0,03 mg Estriol dürfte die resorbierte Menge tief innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite von Estriol im Serum liegen, so dass keinerlei systemische Auswirkungen zu erwarten sind.

Bindung:

Es erfolgt keine Bindung von Estriol an das Transportprotein „sex-hormone binding globulin“ (SHBG).

Verteilung:

Die Verteilung von Estriol ist abhängig von der Estrogenrezeptoraffinität; es finden sich daher höhere Konzentrationen im weiblichen Genitaltrakt und seinen Geweben.

Plazentapassage:

Ist nicht beschrieben. Die Plazenta selbst produziert in der Schwangerschaft große Mengen an Estriol.

Ausscheidung und Halbwertszeit:

Estriol wird rasch renal in Form der wasserlöslichen Glucuronide und Sulfate eliminiert. Die biologische Halbwertszeit beträgt bei intravaginaler Applikation 2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Laktobazillen gelten als apathogen für Menschen und Tiere. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich deshalb nur auf Estriol.

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung am Menschen.

Bei Versuchstieren zeigten Estriol und andere Estrogene nach systemischer Gabe bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt. Missbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Präklinische Daten zur vaginalen Anwendung von Estriol liegen nicht vor.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Dinatriumhydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gynoflor® muss im Kühlschrank bei + 2 °C bis + 8 °C gelagert werden.

Bei höheren Temperaturen kommt es zu einem Abfall der lebens- und vermehrungsfähigen Laktobazillen im Kulturlyophilisat.

Während der einwöchigen Anwendung behält Gynoflor® seine volle Wirksamkeit, auch wenn die Patientin die Packung versehentlich bei Zimmertemperatur aufbewahren sollte. Ebenso ist ein kurzfristiger Transport des Präparates bei Temperaturen bis 25 °C ohne Wirksamkeitsverlust möglich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6, 12 und 24 Vaginaltabletten in PVC/PE/
PVdC/Aluminiumblisterverpackung.
Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Pharma GmbH
Neuer Messplatz 5
79108 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

2748.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

22.12.1982/11.05.2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt