ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gynoflor - Vaginaltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginaltablette enthält mindestens 10 Mio. vermehrungsfähige Doederleinsche Bakterien in lyophilisierter Form (50 mg Lactobacillus acidophilus viv.) und 0,03 mg Estriol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Cremefarbige, leicht gepunktete, ovale Vaginaltablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Vaginalinfekte durch Mischflora, wenn eine antibakterielle Behandlung nicht zwingend angezeigt ist.
- Wiederherstellung der Doederleinflora nach lokaler/systemischer Behandlung mit Antiinfektiva/Antibiotika.
- Lokale Behandlung von vaginalen Östrogenmangelsymptomen nach der Menopause (atrophische Vaginitis).

Gynoflor wird angewendet bei Frauen ab 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vaginalinfekte durch Mischflora sowie Wiederherstellung der Doederleinflora nach Behandlung mit Antiinfetiva/Antibiotika:

1 – 2 Vaginaltabletten 1 x täglich. Die Dauer der Anwendung beträgt 6 – 12 Tage.

Lokale Behandlung von Östrogenmangelsymptomen:

Während der ersten 12 Tage 1 x täglich 1 Vaginaltablette. Danach wird eine Erhaltungsdosis von 1 Vaginaltablette 2 x pro Woche empfohlen.

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

Art der Anwendung
Zur vaginalen Anwendung.
Abends vor dem Schlafengehen, tief in die Scheide einführen.

Gynoflor enthält Stoffe, die sich nicht vollständig auflösen, sodass gelegentlich Tablettenrückstände im Slip gefunden werden. Dies ist für die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht von Bedeutung.
Das Tragen einer Slipeinlage während einer Behandlung mit Gynoflor wird empfohlen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Gynoflor bei Kindern und Jugendlichen ist nicht nachgewiesen. Gynoflor darf bei Kindern vor der Geschlechtsreife nicht angewendet werden, da Bedenken zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs oder der Verdacht auf Brustkrebs;
- Bekannte oder vermutete östrogenabhängige maligne Tumore (z.B. Endometriumkarzinom);
- Vaginalblutungen ungeklärter Ursache;
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- Frühere oder akute venöse Thromoembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein C-, Protein S- oder Antithrombinmangel, siehe Abschnitt 4.4);
- Aktive oder rezente arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Akute Lebererkrankungen oder Lebererkrankungen in der Anamnese, falls die Leberfunktionswerte nicht im Normalbereich liegen;
- Stark entzündliche, eitrige infiltrierte Vaginitis;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Porphyrie;
- Kinder vor der Geschlechtsreife

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prämenopausale Frauen
Die Behandlung soll für die Dauer einer allfällig eintretenden Menstruation unterbrochen und danach wieder aufgenommen werden.

Postmenopausale Frauen und Langzeitbehandlung
Gynoflor enthält nur eine geringe Menge Estriol und davon wird nur wenig resorbiert (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Behandlung postmenopausaler Beschwerden soll eine HRT (Hormonersatztherapie) nur für Beschwerden eingesetzt werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall muss zumindest 1 x pro Jahr eine genaue Risiko-/Nutzenabwägung erfolgen und die HRT darf nur fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt.

Es gibt nur limitierte Daten über die Risiken einer HRT bei der Behandlung frühzeitiger Menopause. Wegen des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen dürfte das Nutzen-Risiko Verhältnis jedoch bei dieser Population günstiger sein als bei älteren Patientinnen.

<u>Ärztliche Untersuchung/Kontrolluntersuchungen</u>
Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer HRT ist eine komplette persönliche und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) muss sich an dieser Anamnese sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, deren Häufigkeit und Art individuell auf die Patientin abgestimmt werden müssen.
Die Patientinnen müssen darüber informiert werden, welche Veränderungen ihrer Brüste sie ihrem Arzt mitteilen müssen (siehe den unten angeführten Abschnitt „Brustkrebs“).

Untersuchungen einschließlich bildgebender Verfahren, wie z.B. Mammographien sind entsprechend der derzeit üblichen Screeningmethoden und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Patientin durchzuführen.

Klinische Zustände, die eine Überwachung erfordern
Wenn einer der folgenden klinischen Zustände vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich im Verlauf einer Schwangerschaft oder früheren Hormonbehandlung verschlechtert hat, muss die Patientin genau überwacht werden. Es muss berücksichtigt werden, dass folgende Zustände während der Behandlung mit Gynoflor wieder auftreten oder sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Uterusmyome) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für östrogenabhängige Tumore, z. B. Brustkrebsfälle in der Verwandtschaft ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe zum sofortigen Abbruch der Behandlung:
Die Behandlung muss bei Vorliegen einer Gegenanzeige und in den folgenden Situationen abgebrochen werden:
- Gelbsucht oder Verschlechterung der Leberfunktion;
- Signifikanter Anstieg des Blutdrucks;
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigem Kopfschmerz.
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom
- Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn orale Östrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden.
- Während der Behandlung und insbesondere in der Anfangsphase mit täglicher Anwendung der Gynoflor - Vaginaltabletten kann es zu einer minimalen systemischen Absorption kommen. Da die Östrogen-Spiegel im Plasma aber normalerweise die üblichen Werte postmenopausaler Frauen nicht übersteigen, wird die zusätzliche Gabe eines Gestagens nicht empfohlen.
- Um eine Stimulation des Endometriums zu verhindern, darf die tägliche Dosis 2 Anwendungen (0,06 mg Estriol) nicht überschreiten bzw. diese maximale Dosis nicht länger als 2-3 Wochen angewendet werden.
- Der Einfluss auf das Endometrium bei einer Langzeit-Behandlung (mehr als ein Jahr) oder bei wiederholter Anwendung von vaginalem Östrogen ist nicht sicher. Deshalb sollte in diesen Fällen die Behandlung jährlich überprüft werden.
- Ungehinderte Östrogenstimulation kann zu prämalignen oder malignen Transformationen residualer Endometrioseherde führen. Daher ist bei der Anwendung dieses Produkts bei Frauen, die sich aufgrund von Endometriose einer Hysterektomie unterzogen haben, Vorsicht geboten, insbesondere wenn bei ihnen eine Rest-Endometriose bekannt ist.
- Wenn im Verlauf der Therapie Blutungen oder Schmierblutungen auftreten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Die folgenden Risiken werden mit einer systemischen HRT in Verbindung gebracht. Für Östrogen-Präparate zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Östrogen-Exposition innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt, gelten diese in geringerem Maße, sollten jedoch im Falle einer längerfristigen oder wiederholten Anwendung des Präparats berücksichtigt werden.

Brustkrebs
Die epidemiologische Evidenz aus einer großen Metaanalyse weist auf kein zusätzliches Brustkrebsrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs in der Anamnese hin, die niedrig dosierte Östrogene vaginal anwenden. Es ist nicht bekannt, ob die vaginale Anwendung niedrig dosierter Östrogene das Wiederauftreten von Brustkrebserkrankungen fördert.

Ovarialkarzinom
Ein Ovarialkarzinom tritt viel seltener auf als Brustkrebs. Aus der epidemiologischen Evidenz einer großen Metaanalyse geht hervor, dass **systemische** Östrogen-Monoarzneimittel für die HRT mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden sind, das sich innerhalb von fünf Anwendungsjahren zeigt und sich nach Behandlungsende im Zeitverlauf verringert.

Venöse Thromboembolie
- Systemische HRT wird mit einem 1,3-3-fachen Risiko, eine venöse Thromboembolie (VTE), d.h. eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie, zu entwickeln, in Zusammenhang gebracht. Im ersten Jahr einer systemischen HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko noch erhöhen und ist daher in dieser Patientengruppe kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE zählen u.a. die Anwendung von Östrogenen, zunehmendes Alter, größere chirurgische Eingriffe, längere Immobilisation, Übergewicht (Body Mass Index > 30 kg/m2), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Karzinome. Es gibt keine eindeutige Meinung zur Rolle von Krampfadern bei VTE.
- Wie bei allen postoperativen Patienten sollten prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer VTE nach Operationen getroffen werden. Falls es nach elektiven Operationen zu einer längeren Immobilisierung kommt, wird eine zeitweilige Unterbrechung der HRT vier bis sechs Wochen vor der Operation empfohlen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobilisiert ist.
- Frauen, die keine VTE in der eigenen Anamnese haben, aber in deren Verwandtschaft ersten Grades Thrombose in jungen Jahren auftrat, kann ein Thrombophilie-Screening angeboten werden. Die Patientin muss jedoch über die Grenzen eines Screenings genau aufgeklärt werden (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt). Wenn eine thrombophile Prädisposition festgestellt wird, und außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt sind, oder wenn der Defekt schwerwiegend ist (d.h. Antithrombin- Protein S- oder Protein C-Defizienz, oder eine Kombination der Defekte), ist eine Hormonersatztherapie kontraindiziert.
- Bei Frauen, die bereits unter dauerhafter Antikoagulantienbehandlung stehen, muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer HRT sorgfältig abgewogen werden.
- Wenn nach Beginn der Behandlung mit Gynoflor eine VTE auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Patientinnen sollen sofort ihren Arzt kontaktieren, wenn sie thromboembolische Symptome an sich bemerken (z. B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzlich auftretende Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzerkrankung
Östrogen Monotherapie
In randomisierten kontrollierten Studien wurde kein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzerkrankung bei hysterektomierten Frauen unter einer systemischen Östrogen Monotherapie beobachtet.

Ischämischer Schlaganfall
Kombinierte Östrogen-/Progestagen- und **systemische** Östrogen-Monotherapien werden mit einem 1,5-fach erhöhten Risiko eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder Zeitabstand nach der Menopause. Da jedoch das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden,

stark altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Andere pathologische Veränderungen
- Östrogene können zu Flüssigkeitsretention führen. Aus diesem Grund müssen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Östrogen- oder Hormonersatztherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Östrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Östrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jod (PBI), des T4-Spiegels (Säulenoder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das sexualhormonbindende Globulin (sex hormone binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).
- HRT verbessert nicht die Gehirnleistung. Es gibt einige Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Demenz bei Frauen, die im Alter von über 65 Jahren mit einer kontinuierlich kombinierten oder reinen Östrogentherapie beginnen.
- Bei Infektionen der Vagina wird eine begleitende spezifische Behandlung empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doederleinbakterien sind gegen zahlreiche Antiinfektiva empfindlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antiinfektiva (lokal oder systemisch) kann somit zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Gynoflor führen.

Aufgrund der vaginalen Anwendung und minimalen systemischen Resorption sind klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit Gynoflor unwahrscheinlich. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zur lokalen Anwendung in der Vagina sollten jedoch berücksichtigt werden.

Es wurden keine Studien zur Erfassung der Wechselwirkungen durchgeführt.

Aus der täglichen Praxis sind keine Wechselwirkungen zwischen Gynoflor und anderen Arzneimitteln bekannt. Die folgenden Wechselwirkungen wurden bei Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva beschrieben und könnten auch für Gynoflor relevant sein.
Der Metabolismus von Östrogenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen beschleunigt werden, die arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem Cytochrom P450 Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).
Ritonavir und Nelfinavir, obwohl als potente Inhibitoren bekannt, entwickeln allerdings enzyminduzierende Eigenschaften, wenn sie gemeinsam mit Steroidhormonen verabreicht werden.
Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten (Hypericum perforatum) können die Metabolisierung von Östrogenen initiieren.
Klinisch gesehen kann ein erhöhter Östrogenstoffwechsel die Wirkung herabsetzen und das Blutungsmuster verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Es wurden keine Studien betreffend der Auswirkungen auf die Fertilität durchgeführt.

Schwangerschaft
Über die Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten Studien vor.
Tierversuche haben unerwünschte Effekte von Estriol auf die Föten gezeigt. Da Estriol in Gynoflor sehr niedrig dosiert vorliegt und nur in geringem Umfang resorbiert wird, sind unerwünschte Wirkungen auf Föten oder Neugeborene wenig wahrscheinlich.
Eine Verordnung von Gynoflor vor allem während der ersten drei Schwangerschaftsmonate darf nur nach strenger Indikation und nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen.
Wegen des hohen endogenen Estriolspiegels während der Schwangerschaft ist ein zusätzlicher therapeutischer Effekt durch Estriol in Gynoflor nicht zu erwarten.

Stillzeit
Es ist bekannt, dass Estriol in die Muttermilch übertritt und z.B. die Milchproduktion herabsetzen kann. Es wird angenommen, dass Estriol keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil aufgrund der niedrigen Dosierung und geringen Resorption die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Estriol vernachlässigbar ist. Gynoflor kann während der Stillzeit angewendet werden.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind bei Gynoflor nicht zu erwarten.
Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Leichtes vorübergehendes Brennen kurz nach der Applikation, teilweise begleitet von Juckreiz	Unverträglichkeitsreaktionen mit Rötung und Juckreiz, wobei in einem Fall eine allergische Reaktion gegen Lactobacillus acidophilus Lyophilisat nachgewiesen wurde

Klasseneffekte systemischer HRT-Präparate
Die folgenden Risiken werden mit einer systemischen HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Östrogen-Präparate zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Östrogen-Exposition innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt.

- Gutartige und bösartige östrogenabhängige Neoplasmen, z. B. Endometriumkarzinom. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Ovarialkarzinom
Die Anwendung von Arzneimitteln für die **systemische** HRT wird mit einem leicht erhöhtem Risiko für die Diagnose eines Ovarialkarzinom in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).
In einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Ovarialkarzinom-Risiko bei aktuellen HRT Anwenderinnen im Vergleich zu Frauen berichtet, die noch nie eine HRT angewendet hatten (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). Bei Frauen zwischen 50 und 54 Jahren, die 5 Jahre lang eine HRT anwenden, führt dies zu etwa einem zusätzlichen Fall pro 2.000 Anwenderinnen. Bei Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden etwa 2 Fälle mit Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien
Systemische HRT wird mit einem 1,3 – 3-fach erhöhten relativen Risiko eine venöse Thromboembolie, d.h. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie, zu entwickeln, in Zusammenhang gebracht. Das

Auftreten eines solchen Ereignisses ist wahrscheinlicher im ersten Jahr der HRT (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der WHI-Studie sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst.

WHI Studien - zusätzliches VTE-Risiko nach 5 Jahren

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95%KI)	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%KI)
Orale Östrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)

* Studie an hysterektomierten Frauen

Risiko für ischämischen Schlaganfall

Die Anwendung einer systemischen HRT wird mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Schlaganfall assoziiert. Das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls wird durch die HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig von Alter oder Dauer der Behandlung. Da jedoch das Ausgangsrisiko stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko bei Frauen unter HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI Studien – zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalles* nach 5 Jahren HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95%KI)	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95%KI)
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

* Zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall wurde nicht unterschieden.

In Zusammenhang mit einer systemischen Estrogen-/ Gestagenbehandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen über 65 Jahre (siehe Abschnitt 4.4)

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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.

Auch bei versehentlicher oraler Applikation sind keine weiteren negativen Wirkungen zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antiinfektiva und Antiseptika

ATC-Code: G01AX und G03CC06

Die gesunde Vagina befindet sich in einem biologischen Gleichgewicht, das gegenüber mechanischen und chemischen Reizen stabil ist. Die natürliche Bakterienflora besteht aus einer Mischflora, bei der Lactobacillus acidophilus (Doederlein) überwiegt. Er vergärt das Glycogen der Schweidenwand zu Milchsäure. Das daraus entstehende saure Milieu (pH 3,8 – 4,5) verhindert ein Wachstum pathogener Keime und ist wiederum das optimale Medium für die Milchsäurebakterien. Eine Störung oder Zerstörung der physiologischen Vaginalflora geschieht vor allem durch lokale oder systemische Behandlung mit Antiinfektiva, schwere Allgemeinerkrankungen, falsche hygienische Maßnahmen und lokale Infektionen. Gynoflor enthält vermehrungsfähige Milchsäurebakterien und bewirkt eine Reimplantation der Doederleinflora und Wiederherstellung des biologischen Gleichgewichts in der Scheide. In genügender Dosierung vermögen weiter die Milchsäurebakterien fremde Keime in ihrem Wachstum zu hemmen und schließlich zu verdrängen, wodurch ein Infekt beseitigt werden kann.

Bei Hormonstörungen, vor allem im Alter, nehmen die glycogenhaltigen Zellen des Vaginalepithels ab. Estriol als körpereigenes, vaginalspezifisches Hormon bewirkt auch in der sehr niedrigen vorliegenden Dosierung einen Wiederaufbau des Epithels und damit ein Glycogenangebot als Nahrung für die Milchsäurebakterien.

Die Laktose als Füllstoff der Tabletten kann durch diesen Lactobacillus ebenfalls zu Milchsäure vergoren werden, und eine Vermehrung bzw. Wiederansiedelung der Keime wird schon mit der ersten Applikation eingeleitet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lactobacillus acidophilus wirkt nur lokal in der Vagina, es findet keine Resorption bzw. Infektion statt.

Sobald die Tablette mit der Scheidenflüssigkeit in Kontakt kommt, beginnt deren Zerfall und die Freisetzung der lyophilisierten Keime. In-vitro-Experimente haben gezeigt, dass die Laktobazillen dabei innerhalb weniger Stunden ihren Stoffwechsel wieder aufnehmen und eine Senkung eines allfällig erhöhten pH-Wertes bewirken.

Der durch Estriol induzierte positive Östrogeneffekt setzt ebenfalls rasch ein und baut sich während der Behandlungsdauer (1 – 2 Wochen) progressiv auf. Die physiologischen Verhältnisse auf der Vaginalschleimhaut (Doederleinflora), wie sie aus einer Behandlung mit Gynoflor hervorgehen, können Wochen bis Monate bestehen bleiben.

Die geringe Estriolmenge (0,03 mg) und die lokale Anwendung schließen eine systemische Östrogenwirkung aus. Die Anwendungsdauer ist auf 1 – 2 Wochen beschränkt und es ist daher nicht mit einer Kumulation zur rechnen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactosemonohydrat, Natriummonohydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylamylopektin, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Das kurzfristige Aufbewahren bei Raumtemperatur (aber nicht mehr als 25°C) während einer ein- bis zweiwöchigen Behandlung beeinträchtigt jedoch die Wirksamkeit nicht.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Alu/PVC/PE/PVdC) zu 6 oder 12 Vaginaltabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 2-00039

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Februar 1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.