

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение I
Съд. Рег. № 20080030
Издание № BG 14-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гинофлор вагинални таблетки
Gynoflor vaginal tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка вагинална таблетка съдържа 100 милиона жизнеспособни колонии образувачи единици (КОЕ) лиофилизат от *Lactobacillus acidophilus* (*Lactobacillus acidophilus* lyophilizate) и 0,03 mg естриол (estriol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вагинална таблетка.

Кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки, на бледо бежови точки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Атрофичен вагинит и симптоматична вагинална атрофия в резултат на естрогенен дефицит по време на менопауза и постменопауза, или като съпътстващо лечение към системна хормонозаместителна терапия;
- Възстановяване на вагиналната лактобациларна флора след локално и/или системно лечение с антиинфекциозни или химиотерапевтични средства;
- Лечение на вагинално течение с неясна етиология или леки до умерени случаи на бактериална вагиноза и кандидоза, при които използването на антиинфекциозна терапия не е необходимо.

Друго възможно приложение е за профилактика на рекурентни вагинални инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възстановяване на лактобациларна флора, вагинално течение с неизвестна етиология, вагинални инфекции:

Една вагинална таблетка на ден за 6 до 12 дни.

Лечението трябва да се прекъсне по време на менструация и след това да се продължи.

Атрофичен вагинит, симптоматична вагинална атрофия:



Една вагинална таблетка на ден за поне 12 дни.

Препоръчително е последващо прилагане на поддържаща доза от една вагинална таблетка за 2 до 3 дни седмично.

За започване и продължаване на лечение на постменопаузални симптоми трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък период. (вж. точка 4.4)

Ако се пропусне доза, лечението трябва да продължи до края на периода на терапията.

Начин на приложение

Вагиналната таблетка трябва да се постави дълбоко във вагината вечер преди лягане. Това се постига най-добре в легнало положение с леко присвити крака.

Специални препоръки за дозиране

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходима корекция на дозата според възрастта.

Деца и юноши:

Употребата на Гинофлор при момичета преди менархе е противопоказана. При юноши, които са имали поне един менструален цикъл, ако Гинофлор е показан, се препоръчва в същата доза, както при възрастни.

Бъбречна недостатъчност:

Гинофлор не е проучван при пациенти с бъбречна недостатъчност, вероятно обаче не е необходима промяна на дозата.

Чернодробна недостатъчност:

Гинофлор не е проучван при пациенти с чернодробна недостатъчност. Както всички полови хормони, Гинофлор също е противопоказан при тежка чернодробна недостатъчност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Настояща или предходна анамнеза или подозрение за рак на гърдата;
- Известни или подозирани малигнени естроген-зависими тумори (ендометриален карцином);
- Недиагностицирано генитално кървене;
- Нелекувана ендометриална хиперплазия;
- Предходен или настоящ венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм);
- Известни тромбофилни състояния (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин, вж. точка 4.4);
- Активно или скорошно артериално тромбоемболично състояние (напр. ангина пекторис, инфаркт на миокарда);
- Остра чернодробна увреда или предходна анамнеза за чернодробно заболяване, ако чернодробните показатели не са се върнали в норма;



- Порфирия;
- Вагинит с тежко възпаление и гнойни инфилтрати;
- Детство и пубертет (сексуално незрели момичета).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гинофлор съдържа малка доза естриол и само малка част от нея се абсорбира.

Съществуват само минимални рискове при краткотрайна употреба на продукта (напр. за период от 6 – 12 дни) при наличието на тежко увреждане на чернодробната, бъбречната и сърдечната функция, епилепсия или мигрена (или предходна такава анамнеза), хипертония, захарен диабет, порфирия и хиперлипидемия. Това е валидно също и за пациенти с тежък пруритус, гестационен херпес или обостряне на отосклероза по време на бременност и при тези с предходна анамнеза за тромбофлебит или тромбоемболични събития.

В случай на влошаване на някое от тези състояния, лечението с Гинофлор трябва да се преустанови. Това важи също и ако възникне аномално вагинално кървене по време на употреба на продукта.

Следните допълнителни предупреждения трябва да се имат предвид при дългосрочно лечение с Гинофлор.

Локална терапия с естрогени трябва да се започне за лечение единствено на постменопаузални симптоми, които повлияват неблагоприятно качеството на живот. Рисковете и ползите от лечението трябва внимателно да се оценяват поне веднъж годишно, а хормонозаместителната терапия (ХЗТ) трябва да се продължава само ако ползите надхвърлят рисковете.

Доказателствата за рискове, свързани с ХЗТ при лечение на преждевременна менопауза, са ограничени. Поради ниското ниво на абсолютен риск при млади жени, съотношението полза-риск при тези жени може да е по-благоприятно, отколкото при по-възрастни жени.

Медицински/контролни прегледи

Преди започване или продължаване на лечението, от пациента трябва да се получи пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалните прегледи (включително в областта на таза и гърдите) трябва да се ръководят от това, както и от противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението е препоръчително пациентите да преминават периодични контролни прегледи, с честота и обхват адаптирани към състоянието на пациента. На пациентите трябва да се дадат инструкции какви промени в гърдите им трябва да докладват на своя лекар или медицинска сестра (вж. „Рак на гърдата“ по-надолу). Прегледите, включително образна диагностика като мамография, трябва да се извършват в съответствие със съвременните стандарти и съобразно индивидуалните нужди на всеки пациент.

Състояния, при които е необходимо наблюдение

Пациенти в постменопаузален период с вагинална атрофия, които използват Гинофлор като поддържаща терапия, трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Ако някое от следните състояния съществува, е съществувало в миналото и/или се е влошило по време на бременност или хормонална терапия, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да рецидивират или да се влошат по време на лечение с Гинофлор, например:

Лейомиома (фиброиди) или ендометриоза;

- Рискови фактори за тромбоемболични събития (вж. по-надолу);



- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. рак на гърдата при роднини от първа линия;
- Хипертония;
- Чернодробно заболяване (напр. чернодробен аденом);
- Захарен диабет със или без съдово засягане;
- Холелитиаза;
- Мигрена или тежко главоболие;
- Системен лупус еритематодес;
- Предходна анамнеза за ендометриална хиперплазия (вж. по-надолу);
- Епилепсия;
- Астма;
- Отосклероза.

Причини за незабавно прекратяване на поддържащата терапия

Лечението трябва да се прекрати при наличието на противопоказания и при следните ситуации:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция;
- Значително повишаване на кръвното налягане;
- Нововъзникнало мигренозно главоболие.

Ендометриална хиперплазия

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и карцином е повишен при дългосрочна системна терапия само с естроген.

При Гинофлор системната експозиция на естроген остава в рамките на нормалния постменопаузален диапазон и не се препоръчва добавяне на прогестаген.

Безопасността относно ендометриума при дългосрочна (повече от една година) или повтаряща се употреба на локален вагинално-приложен естроген, не е определена. Поради това, ако се повтаря, лечението трябва да се преразглежда поне веднъж годишно.

Невъзпрепятстваната стимулация с естроген може да доведе до премалигнена или малигнена трансформация на остатъчни ендометриални лезии. Поради това, Гинофлор трябва да се използва с внимание при жени, които са преминали хистеректомия поради ендометриоза и особено при тези с остатъчна ендометриоза.

Ако по време на лечението се наблюдава кървене или зацапване, причините трябва да се установят, като може да е необходима ендометриална биопсия, за да се изключи малигнено образуване в ендометриума.

Следните рискове са свързани със системна ХЗТ и важат в по-малка степен за Гинофлор, при който системната експозиция на естроген остава в рамките на нормалния постменопаузален диапазон. Въпреки това, те трябва да се вземат предвид при продължителна или повтаряща се употреба на Гинофлор.

Рак на гърдата

Епидемиологичните данни от обширен мета-анализ сочат, че няма повишаване на риска от рак на гърдата при жени без анамнеза за рак на гърдата, които приемат нискодозови естрогени, прилагани вагинално. Не е известно дали нискодозовите естрогени, прилагани вагинално, стимулират повторна поява на рак на гърдата.



Рак на яйчниците

Ракът на яйчниците се среща много по-рядко, отколкото ракът на гърдата.

Епидемиологичните данни от обширен метаанализ сочат малко повишен риск при жени, които приемат ХЗТ само с естроген, който се увеличава в рамките на 5 години период на употреба и намалява с времето, след прекратяване на употребата.

Венозен тромбоемболизъм

Системната ХЗТ се свързва с 1,3-3 пъти повишен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), напр. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е вероятна през първата година от ХЗТ, от колкото след това (вж. точка 4.8).

Пациенти с известни тромбофилни състояния имат повишен риск от ВТЕ и ХЗТ може да увеличи този риск. Поради това, ХЗТ е противопоказана при такива пациенти (вж. точка 4.3).

Общопризнати рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма операция, продължително обездвижване, затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), бременност/следродилен период, системен лупус еритематозес (SLE) и рак. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени при ВТЕ.

Както при всички постоперативни пациенти, трябва да се обмислят профилактични мерки за предотвратяване на ВТЕ след операция. Ако се очаква продължително обездвижване след планова операция, се препоръчва временно прекратяване на ХЗТ 4-6 седмици преди това. Лечението не трябва да продължи, преди жената да е напълно подвижна.

При жени без предходна анамнеза за ВТЕ, но с фамилна анамнеза за ВТЕ в млада възраст при роднини от първа линия, може да се предложи скрининг след внимателно консултиране относно недостатъците му (само част от тромбофилните дефекти могат да се открият чрез скрининг).

Ако бъде установен тромбофилен дефект, който е отделен от тромбозата при роднини или ако дефектът е „тежък“ (напр. дефицит на антитромбин, протеин S, протеин C или комбинация от дефекти), ХЗТ е противопоказана.

При жени, които вече приемат хронична антикоагулантна терапия, е необходимо внимателно обмисляне на ползата и риска от употребата на ХЗТ.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, употребата на лекарството трябва да се прекрати. Пациентите трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат с техния лекар, когато забележат потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнено подуване в крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Коронарна болест на сърцето (КБС)

Само естроген

Рандомизирани контролирани данни не показват повишен риск от КБС при жени, преминали хистеректомия и използващи системна терапия само с естроген.

Исхемичен инсулт

Системната терапия само с естроген е свързана с до 1,5 пъти повишен риск от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето изминало от менопаузата. Въпреки това, понеже базовият риск от инсулт е силно зависим от възрастта, цялостният риск при жени, които използват ХЗТ се повишава с възрастта (вж. точка 4.8).

Хепатит С



По време на клинични изпитвания с комбинирана схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир за лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) се наблюдават значително по-често при жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, са наблюдавани повишени нива на АЛАТ при жени, които употребяват лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. При жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не приемат никакви естрогени; въпреки това, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и при схема с глекапревир/пибрентасвир. Вижте точка 4.5.

Други условия

Естрогените могат да причинят задържане на течности, следователно, пациенти със сърдечна болест или бъбречно увреждане трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Жени със съществуваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на естрогензаместителна или ХЗТ, понеже при това състояние и терапия с естроген, са били докладвани редки случаи на голямо повишаване на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.

Естрогените повишават тироид-свързващия глобулин, което води до повишаване на тоталния циркулиращ тироиден хормон, измерено чрез нивата на протеин-свързан йод, нивата на Т4 (чрез колонен или чрез радио-имуноанализ) или на Т3 (чрез радио-имуноанализ). Поемането на Т3 от смолата е намалено, което съответства на повишен тироид-свързващ глобулин. Концентрациите на свободен Т4 и Т3 са непроменени. Други свързващи протеини могат да бъдат с повишени стойности в серума, напр. кортикостероид-свързващ глобулин, глобулин свързващ половите хормони, което води съответно до повишени нива на циркулиращи кортикостероиди и полови хормони. Концентрациите на свободни или биологично активни хормони са непроменени. Нивата на други плазмени протеини може да бъдат повишени (ангиотензиноген/ренинов субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.

ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Съществуват доказателства за повишен риск от вероятна деменция при жени, които започнат да приемат дългосрочно комбинирана или съдържаща само естроген ХЗТ след 65-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Lactobacillus acidophilus са чувствителни към много антиинфекциозни средства (локални или системни). Съпътстващо лечение с такива средства може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на Гинофлор.

Поради локалното приложение на Гинофлор във вагината и минималната системна абсорбция, е малко вероятно да възникнат клинично значими лекарствени взаимодействия с Гинофлор. Въпреки това, трябва да се обмислят възможни взаимодействия с други локално приложени във вагината лекарства.



Не са провеждани проучвания за възможни взаимодействия между Гинофлор вагинални таблетки и продукти от латекс (напр. презервативи, диафрагми и др.). Като предпазна мярка трябва да се използват други методи за контрацепция ако това е необходимо по време на лечение с Гинофлор и през първите дни след приключване на терапията.

Други взаимодействия

По време на клинични изпитвания с комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир за лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) се наблюдават значително по-често при жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. При жени, които използват лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не използват никакви естрогени; все пак, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение с комбинираната терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и при схемата с глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничена информация от проучвания за употреба на Гинофлор по време на бременност. При тях не са установени доказателства за негативни ефекти върху бременността или върху здравето на плода/новороденото дете.

Ендогенната продукция от плацентата води до значително увеличение на нивата на естриол по време на бременност, около 1000 пъти в сравнение с нивата при жени, които не са бременни. Понеже дозата естриол в Гинофлор е много ниска и претърпява само ограничена абсорбция (вж. точка 5.2), не се очакват странични ефекти за плода/новороденото при употреба на Гинофлор по време на бременност.

Данните за лекарствена безопасност, събрани в продължение на много години, също не показват никакво повишение на риска.

Гинофлор може да се използва по време на бременност след внимателна оценка на риска и ползите.

Кърмене

Естриол се екскретира в кърмата. Поради малкото количество и ниската степен на вагинална абсорбция на естриола в Гинофлор (вж. точка 5.2), Гинофлор може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за действие върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за действието на Гинофлор върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в клинични проучвания с Гинофлор и през пост-маркетинговото наблюдение са представени според системо-органен клас и честота на поява, определена както следва:

MedDRA-база данни на системо-органни класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
Инфекции и инфестации		Вагинит	
Нарушения на имунната система			Алергична реакция със зачервяване и пруритус
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Вулвовагинален пруритус, вагинално течение, усещане за парене във вулвовагиналната област (особено в началото на лечението)	

Не се очакват нежелани реакции при случаен перорален прием.

Класови ефекти, свързани със системна ХЗТ

Следните рискове са свързани със системна ХЗТ и в по-малка степен се отнасят за естроген-съдържащи продукти за вагинално приложение, при които системната експозиция на естроген остава в рамките на нормалния постменопаузален диапазон.

Рак на яйчниците

Употребата на системна ХЗТ е свързана с леко повишен риск от диагностициране с рак на яйчниците (вж. точка 4.4).

Мета-анализ от 52 епидемиологични проучвания показва повишен риск от рак на яйчниците при жени, които използват системна ХЗТ, в сравнение с жени, които никога не са използвали ХЗТ (СР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). При жени на възраст от 50 до 54 години, приемащи ХЗТ в продължение на 5 години, това причинява около 1 допълнителен случай на 2 000 потребители. При жени на възраст от 50 до 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 от 2 000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на яйчниците за период от 5 години.

Риск от венозен тромбоемболизъм

Системната ХЗТ се свързва с 1,3-3 пъти повишен относителен риск от развитие ВТЕ, напр. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година от ХЗТ (вж. точка 4.4). Представени са резултати от проучвания WHI:

WHI проучвания – допълнителен риск от ВТЕ след употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в групата с плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95 % ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемали ХЗТ
Само перорален естроген*8			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)

Риск от исхемичен инсулт



Употребата на ХЗТ е свързана с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се повишава по време на употреба на ХЗТ.

Относителният риск не се променя с възрастта или времето изминало от менопаузата, но понеже базовият риск от инсулт е силно зависим от възрастта, цялостният риск при жени, които използват ХЗТ се повишава с възрастта (вж. точка 4.4).

WHI комбинирани проучвания – допълнителен риск от исхемичен инсулт*9 след употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в групата с плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95 % ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемали ХЗТ в продължение на 5 години
50-59	8	1.3 (1.1 1.6)	3 (1-5)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма странични ефекти при локално вагинално предозиране. Наблюдава се увеличаване на броя лактобацили във вагината. Това е търсен ефект при терапия с Гинофлор. Възможно е преходно увеличаване на серумната концентрация на естриол. Обикновено, системни ефекти не се наблюдават.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гинекологични антиинфекциозни средства и антисептици
АТС код: G01AX14

Механизъм на действие

Гинофлор има уникален двойствен механизъм на действие.

Естриолът в Гинофлор стимулира пролиферацията и матurationта на вагиналният епител, което води до увеличаване на количеството гликоген и странични продукти във вагиналният секрет. Гликогенът и страничните продукти са хранителен източник за лактобацилите, а естриолът подпомага адхезията на лактобацили към вагиналният епител.

Lactobacillus acidophilus метаболизират гликогена и страничните продукти до млечна киселина, като спомагат за поддържане на вагинално рН в нормални граници (под 4,5) и създават здрава вагинална екосистема.



Lactobacillus са вид бактерии, които естествено обитават здравата вагина. Лактобацилите са непатогенни бактерии, които инхибират колонизацията и развитието на патогенни микроорганизми във вагината. Те ферментират гликогена от вагиналният епител до млечна киселина. В резултат, киселата среда (pH 3,8 – 4,5) създава неблагоприятни условия за колонизация и развитие на патогенни микроорганизми и е оптимална среда за пролиферация на лактобацилите. Освен млечна киселина, лактобацилите отделят водороден пероксид и бактериоцини, които също инхибират развитието на патогенни микроорганизми.

Естриол е ендегенен естрогенен хормон, който присъства естествено в организма и представлява основният метаболит на естрадиол и естрон. Естриолът не може да се трансформира в естрадиол или естрон.

Естриолът се определя като естроген с кратко действие, като има най-кратко време на свързване с рецептора (около 10 пъти по-кратко от това на естрадиол) от всички естествени естрогени. Естрогените действат като се свързват с ядрените естроген рецептори, ДНК-свързващи протеини които се съдържат в естроген-чувствителните тъкани и по този начин регулират транскрипцията на определени гени. Някои естрогенни ефекти, т.нар. ранни ефекти, могат да се наблюдават след еднократно приложение на естриол, докато други, късни ефекти, се наблюдават само при естрадиол – който се задържа по-дълго време в таргетния орган, но не и при естриол.

Фармакодинамични ефекти

Терапевтичната цел на Гинофлор е да възстанови здравия вагинален епител, физиологичната бактериална флора и естествените защитни механизми срещу атрофия и инфекция, чрез локално лечение с таблетки, съдържащи комбинация на естриол с *Lactobacillus acidophilus*.

Нарушаване или влошаване на състоянието на вагиналната лактобациларна флора може да се случи основно в резултат на флукутации в нивата на естрогени, локално или системно лечение с антиинфекциозни агенти, сериозни общи заболявания, неподходящи хигиенни навици и вагинални инфекции. При нефизиологична вагинална среда, броят на лактобацилите е намален или липсва и тяхната защитна функция е нарушена.

Естриолът в Гинофлор осигурява пролиферацията и матурацията на вагиналният епител. Развитият зрял вагинален епител функционира като физическа бариера и натрупва гликоген, хранителен субстрат за лактобацилите. При случаи на хормонални нарушения, които по-често се наблюдават в старческа възраст, вагиналният епител е нарушен, а съдържанието на гликоген е намалено. Вагиналните инфекции също могат да доведат до увреждане на вагиналният епител. Екзогенният естриол, дори в ниската доза, която се съдържа в Гинофлор, подобрява пролиферацията и матурацията на епитела, като по този начин осигурява оптимални условия за възстановяване на вагиналната лактобациларна флора.

Гинофлор освобождава *L. acidophilus* за да възстанови вагиналната лактобациларна флора в здраво състояние, в случаи на дисбиоза в следствие на атрофия, инфекция или лечение с антиинфекциозни средства. *L. acidophilus* синтезират и отделят субстанции, като млечна киселина и водороден пероксид, които инхибират развитието на патогенни микроорганизми. Освен това, *L. acidophilus* могат да се прикрепят към вагиналният епител и да възпрепятстват колонизирането от патогени.

Lactobacillus acidophilus и естриолът действат локално във вагината.

Лактозата, вложена в таблетките при производството им, може да бъде ферментирана до млечна киселина от лактобацилите. Размножаването на лактобацилите и реколонизацията на вагината от тях започва веднага след първото приложение на Гинофлор.

Клинична ефикасност и безопасност



Клинични проучвания с Гинофлор, проведени при жени в постменопауза със симптоми на вагинална атрофия, са показали значително подобрене на симптомите, на индекса на матурация на вагиналния епител (vaginal maturation index, VMI) и на лактобациларната флора. В двойно-сляпо рандомизирано плацебо-контролирано проучване жени в постменопауза са били лекувани с Гинофлор (n=44) или с плацебо (n=43) веднъж дневно за период от 12 дни, с последваща открита фаза с поддържаща терапия с Гинофлор два пъти седмично за 12 седмици (n=87). VMI се е повишил значително повече с Гинофлор (35,2%) в сравнение с плацебо (9,9%, $p<0,001$). Процентът на жени с умерена до тежка вагинална сухота се е понижил значително повече с Гинофлор в сравнение с плацебо. Поддържащата доза от 2 вагинални таблетки Гинофлор седмично е била достатъчна за поддържане на подобрена матурация и за предотвратяване на релапс на симптоматична вагинална атрофия.

В едно рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано проучване, 48 жени в постменопауза с атрофичен вагинит са били лекувани с Гинофлор или високо дозиран (0,5 mg) вагинален естриол веднъж дневно за период от 12 дни. Симптомите, степента на епителна пролиферация и вагиналното pH са се подобрили по сходен начин и в двете групи.

В едно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване са участвали общо 360 жени в пре- и постменопауза с вагинални инфекции. Всички жени са получавали първо антиинфекциозна терапия, а след това са били рандомизирани 2:1 да получават Гинофлор или плацебо веднъж дневно за период от 6 дни (жени в пременопауза) или 12 дни (жени в постменопауза). Индексът за нормална флора, който включва броя лактобацили, патогени, левкоцити и вагиналното pH, се е подобрил значително повече при Гинофлор, отколкото при плацебо ($p<0,005$).

В едно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, 32 жени в пременопауза, диагностицирани с бактериална вагиноза, са получавали Гинофлор или плацебо веднъж дневно за период от 6 дни. В групата на Гинофлор, 77% от жените са били излекувани в края на лечението, сравнено с 25% в групата на плацебо ($p<0,05$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Вагиналната таблетка започва да се разтваря веднага, когато влезе в контакт с вагиналния секрет и по този начин се освобождават *Lactobacillus acidophilus* и естриол. *In vitro* изследвания показват, че *Lactobacillus acidophilus* продължават своята метаболитна дейност, която води до редукция на pH в рамките на няколко часа.

Положителният естрогенен ефект на естриол се проявява бързо, а пролиферацията и матурацията на вагиналния епител се подобряват прогресивно по време на лечението (6 – 12 дни).

Поради ниската доза естриол (0,03 mg), локалното приложение и ограничената абсорбция, не се акумулира естриол и системни естрогенни ефекти не са вероятни.

Абсорбция

Абсорбцията на естриола в Гинофлор е изследвана при здрави жени в постменопауза с атрофичен епител. След еднократно, интравагинално приложение на Гинофлор, се е наблюдавало увеличение в концентрацията на неконюгиран естриол (биологично активна форма) в плазмата над базалното ниво, а максимална концентрация на естриол е наблюдавана след 5 часа. След 8 часа, плазмената концентрация на неконюгиран естриол вече не е била увеличена.

След приложение веднъж дневно за период от 12 дни, еднократна доза Гинофлор е довела до пикова плазмена концентрация на неконюгиран естриол, която е била значително по-слабо изразена, 2,3 pg/ml (над базалната стойност) и е била почти неразличима от нормалния диапазон на базални стойности. По време на 12-дневното лечение, не е наблюдавано акумулиране на естриол.



Плазмените концентрации, наблюдавани след многократно приложение на Гинофлор, са били в нормалните граници за ендogenousни постменопаузални плазмени нива на некониюгиран естриол.

Абсорбцията на естриол от Гинофлор е изследвана при 16 жени, приемащи нестероиден ароматазен инхибитор, с тежка вагинална атрофия. Те са прилагали 1 вагинална таблетка Гинофлор на ден за период от 28 дни с последваща поддържаща терапия от 3 таблетки седмично за период от 8 седмици. Фармакокинетичните параметри са оценени на ден 1 и ден 28 и базалните стойности преди дозиране на ден 56 и ден 84. В сравнение с началните стойности, серумният E1 (естрон) и E2 (естрадиол) не са били увеличени при никоя от жените след вагинално приложение на Гинофлор. Серумният E3 (естриол) преходно се е увеличил след първото приложение при 15 от 16 жени, със средно C_{max} от 104,5 pg/ml при 2-3 часа след приложение. След 4 седмици, серумният E3 е бил слабо повишен при 8 жени с C_{max} от 15,8 pg/ml. Не е наблюдавано натрупване на естриол.

Разпределение

Разпределението на екзогенните естрогени е подобно на разпределението на ендogenousните естрогени. Естрогените се разпределят в тялото и обикновено са в по-големи концентрации в съответните таргетни органи. Естрогенът циркулира в кръвта основно свързан с глобулин свързващ половите хормони (sex hormone binding globulin, SHBG) и албумин.

Метаболизъм

Основните метаболити на естриол са 16 α -глюкуронид, 3-глюкуронид, 3-сулфат и 3-сулфат-16-глюкуронид, които циркулират в кръвта във високи концентрации; тези конюгати са фармакологично неактивни.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на естриол е около 9 – 10 часа. Повече от 95% от естриолът се елиминира през урината, главно под форма на глюкурониди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Два токсикологични аспекта трябва да се вземат предвид при лекарства, които се прилагат вагинално: локалната поносимост и вероятността за системна токсичност поради абсорбиране на компонентите.

Лактобацилите са преобладаващите микроорганизми в здравата вагина и се смятат за непатогенни. Поради това не се очаква въвеждането на тези микроорганизми във вагината да причини някакво локално дразнене или увреждане на епитела.

Проучвания при животни показват неблагоприятни ефекти върху плода при перорално приложение на естриол. Естриолът е стероиден полов хормон, който се среща почти изключително при хора. Следователно, екстраполирането на данни получени от проучвания при животни към хора е с ниска информативност. Резултати от проучвания при плъхове са показали, че само високи дози естриол биха могли да доведат до феминизация на мъжки плод. Не са провеждани проучвания за фертилитет при животни.

Като се има предвид ниската доза естриол в Гинофлор, не се очаква никаква остра или хронична токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен
Натриев нишестен гликолат
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура между 2 и 8°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка : блистери от 6 или 12 вагинални таблетки
Вторична опаковка : картонена кутия

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Гинофлор съдържа помощни вещества, които не се разтварят напълно. Това не е влияе върху ефективността на Гинофлор.

В редки случаи на много суха вагина, е възможно вагиналната таблетка да не се разтвори и да се изхвърли интактна от вагината. В резултат, лечението не е оптимално, но това не е вредно за вагината. За превенция, вагиналната таблетка може да се навлажни с капка вода преди поставянето ѝ във вагината.

Пациентите могат да използват санитарна или дамска превръзка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MagnaPharm SK s.r.o.,
Digital Park II/D,
Einsteinova 23,
851 01 Bratislava,
Словакия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20080030



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18.02.2008

Дата на последно подновяване: 21.03.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2022

