

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 Anwendung

Atrophische 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).

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

gen (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
- 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 estrogenbasierten 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 Behand-

lung 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:

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

Endometriumhyperplasie:

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist unter oraler Estrogenmonotherapie in Abhängigkeit der Therapiedauer und der Estrogendosis erhöht. 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 prä-malignen Transformation residueller 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.

Brust-, Uterus- und Ovarialkarzinom:

Die systemische Estrogenbehandlung kann das Risiko von bestimmten Karzinomen, insbesondere Uterus-, Ovarial- und Brustkarzinom 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.

Venöse thromboembolische Erkrankungen, Schlaganfall und koronare Herzkrankheit: Hormonersatztherapie mit systemischer Wirkung wird mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), Schlagan-

fall und koronarer Herzkrankheit verbunden. Gynoflor® Vaginaltabletten, die eine niedrige Estrioldosis enthalten und lokal angewandt werden, sollten das Risiko für eine VTE, einen Schlaganfall oder koronare Herzkrankheit nicht erhöhen.

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE gehören persönliche oder familiäre VTE in der Vorgeschichte, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) und Lupus erythematodes (SLE). Es gibt keinen Konsens zur möglichen Rolle von varikösen Venen bei VTE. Eine engmaschige Überwachung wird bei diesen Patientinnen empfohlen.

Sonstige Erkrankungszustände
Estrogene mit systemischen Wirkungen können eine Flüssigkeitsretention bewirken oder zu einem Anstieg der Triglyzeride im Plasma führen. Daher sollten Patientinnen mit Herzkrankheiten, renalen Funktionsstörungen oder vorbestehender Hypertriglyzeridämie während der ersten Behandlungswochen sorgfältig beobachtet werden. Gynoflor® Vaginaltabletten enthalten eine niedrige Estrioldosis zur lokalen Behandlung. Deshalb werden systemische Wirkungen nicht erwartet.

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

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.

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 Fötus. 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 Fötus 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

Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100) kann es unter der Anwendung zu Brennen kommen, selten zu Juckreiz und Rötung.

In einem Einzelfall wurde über eine nachgewiesene allergische Reaktion gegen das *Lactobacillus acidophilus*-Kulturlyophilisat berichtet.

Bei versehentlicher oraler Applikation sind keine negativen Wirkungen zu erwarten.

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.

Gynoflor® Vaginaltabletten sind lokal anzuwendende Vaginalzäpfchen mit einer sehr niedrigen Dosis von Estriol und selbstlimitierender systemischer Verfügbarkeit (belegt als fast vernachlässigbar nach Mehrfachanwendung). Aus diesem Grund ist es sehr unwahrscheinlich, dass die schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, die mit einer oralen Hormonersatztherapie in Verbindung gebracht werden. Neben diesen wurden andere sehr seltene Nebenwirkungen bei höher dosierter systemischer 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);
- venöse Thromboembolien, z. B. tiefe Bein- oder Brustvenenthrombose und Lungenembolie, sind häufiger bei Anwenderinnen von Hormonersatztherapie als bei Nichtanwenderinnen. Für weitere Informationen siehe auch Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;
- Myokardinfarkt und Schlaganfall;
- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz.

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 Milchzucker 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 Keimbesiedlung 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 Vaginaltabletten in PVC/PE/PVdC/Aluminiumblisterverpackung [N 1](#)

12 Vaginaltabletten in PVC/PE/PVdC/Aluminiumblisterverpackung [N 2](#)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Pharma GmbH
Jechtinger Str. 13
79111 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

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt