

 13. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gynoflor, vaginaltabletter**

**0. D.SP.NR.**

32246

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gynoflor

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Gynoflor vaginaltablet indeholder:

* Estriol: 0,03 mg
* *Lactobacillus acidophilus*: 50 mg lyofiliseret (indeholdende mindst 100 millioner levedygtige bakterier)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver vaginaltablet indeholder 626 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Vaginaltabletter

Oval, bikonveks tablet (5,2-6 mm), let beige og plettet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Genoprettelse af lactobacillus-flora hos voksne kvinder efter antiinfektiøs behandling for vaginale infektioner.
* Behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Genoprettelse af lactobacillus-flora hos voksne kvinder efter antiinfektiøs behandling for vaginale infektioner*

Den sædvanlige dosis er: Administration af 1 vaginaltablet daglig i 6 dage.

Behandlingen skal afbrydes under menstruation og genoptages derefter.

*Behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder*

Den sædvanlige dosis er: Administration af 1 vaginaltablet daglig i 12 dage.

Efterfølgende anbefales en vedligeholdelsesdosis på 1 vaginaltablet to til tre dage om ugen.

Ved opstart eller fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer skal der anvendes den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt (se også pkt. 4.4).

Ved behandling med vaginalt administreret østrogen, hvor den systemiske eksponering for østrogen forbliver inden for den normale postmenopausale grænse, anbefales det ikke at tilføje et gestagen (se også pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Gynoflor er ikke indiceret til unge kvinder under 18 år.

*Nedsat leverfunktion*

Gynoflor er kontraindiceret ved akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, så længe levertallene ikke er normaliseret (se pkt. 4.3).

*Ældre (over 65 år)*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

*Glemte doser*

* Ved daglig brug
Hvis en glemt dosis ikke opdages før næste dag, skal dosen ikke erstattes. Derefter skal den normale doseringsplan genoptages.
* Ved brug to eller tre gange om ugen
Hvis en dosis af lægemidlet bliver glemt på den planlagte dato under vedligeholdelsesbehandlingen, skal den glemte dosis administreres så hurtigt som muligt.

Administration

Vaginal anvendelse.

Tabletten skal føres dybt ind i vagina, helst om aftenen ved sengetid.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Brystcancer eller anamnese eller mistanke herom.

- Østrogenafhængige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer) eller mistanke herom.

- Udiagnosticeret genital blødning.

- Ubehandlet endometriehyperplasi.

- Tidligere eller aktuel venøs tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli).

- Aktuelle tromboemboliske forstyrrelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4).

- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt).

- Akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, så længe levertallene ikke er normaliseret.

- Porfyri.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved behandling af postmenopausale symptomer bør der kun iværksættes lokal østrogenbehandling, hvis symptomerne påvirker livskvaliteten. I alle tilfælde skal der udføres en grundig analyse af risici og fordele mindst en gang om året, og MHT bør kun fortsættes, så længe fordelen opvejer risikoen.

Der er begrænset evidens vedrørende risiciene i forbindelse med MHT ved behandling af præmatur menopause. Som følge af det lave absolutte risikoniveau hos yngre kvinder kan forholdet mellem fordele og risici dog være mere favorabelt hos sådanne kvinder end hos ældre kvinder.

Lægeundersøgelse/konsultation

Inden påbegyndelse eller genoptagelse af behandling med estriol skal den komplette personlige og familiære anamnese indhentes. Lægeundersøgelsen (herunder af underliv og bryst) bør baseres på denne anamnese og på kontraindikationerne og advarslerne vedrørende brug. Under behandlingen anbefales det at gennemføre lægeundersøgelser af en hyppighed og karakter, der passer til den enkelte kvinde. Patienten skal informeres om, hvilke brystforandringer de skal rapportere til lægen eller sygeplejersken (se afsnittet ’Brystcancer’). Undersøgelser, herunder mammografi, skal udføres i overensstemmelse med aktuelle retningslinjer for klinisk praksis, tilpasset til den enkelte kvindes kliniske behov. Vaginalinfektioner skal behandles inden påbegyndelse af behandling med Gynoflor 0,03 mg/50 mg vaginaltabletter.

Situationer, der kræver lægeovervågning

Hvis et eller flere af følgende forhold er til stede eller har været det og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal patienten monitoreres nøje. Der skal tages højde for, at disse tilstande kan vende tilbage eller blive forværret under behandling med Gynoflor 0,03 mg/50 mg vaginaltabletter, især:

- leiomyomer (fibromer i uterus) eller endometriose

- risikofaktorer for tromboembolisk sygdom (se afsnittet "Venøs tromboembolisk sygdom")

- risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. brystcancer hos førstegradsslægtninge

- hypertension

- leversygdomme (f.eks. leveradenom)

- diabetes mellitus med eller uden vaskulær involvering

- cholelithiasis

- migræne eller hovedpine (kraftig)

- systemisk lupus erythematosus (SLE)

- endometriehyperplasi i anamnesen (se afsnittet "Endometriehyperplasi")

- epilepsi

- astma

- otosklerose

Årsager til øjeblikke seponering af behandlingen

Behandlingen skal seponeres, hvis en kontraindikation bliver opdaget, og i følgende situationer:

- gulsot eller forværring af leverfunktionen

- signifikant blodtryksstigning

- indtræden af en ny type migræne

- graviditet

Endometriehyperplasi og karcinom

Hos kvinder med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karcinom øget ved administration af systemiske østrogener alene i længere perioder.

Ved behandling med vaginalt østrogen, hvor den systemiske eksponering for østrogen forbliver inden for det normale postmenopausale område, anbefales det ikke at tilføje et gestagen.

Den endometrielle sikkerhed ved langvarig (over ét år) eller gentegne brug af vaginalt administreret østrogen er ikke klarlagt. Hvis gentegne brug imidlertid er nødvendig, anbefales det at revurdere behandlingen mindst en gang om året.

Ukontrolleret østrogenstimulation kan medføre præmaligne eller maligne transformationer i residuale endometriose-foci. Derfor bør der udvises forsigtighed ved brug af dette lægemiddel hos kvinder, der har gennemgået hysterektomi på grund af endometriose, især hvis der er residual endometriose.

Hvis der på noget tidspunkt under behandlingen opstår blødning eller pletblødning, skal årsagen undersøges, hvilket kan omfatte endometriebiopsi for at udelukke endometriecancer.

*Systemisk menopausal hormonbehandling (MHT) er blevet forbundet med nedenstående risici. Risiciene gælder i mindre omfang for østrogenprodukter til vaginal administration, hvor den systemiske eksponering for østrogen forbliver inden for det postmenopausale normalområde. De bør imidlertid tages i betragtning i tilfælde af langvarig eller gentagen brug af dette produkt.*

Brystcancer

Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse tyder ikke på en øget risiko for brystcancer hos kvinder uden tidligere brystcancer, der tager vaginalt administreret østrogen i lav dosis. Det er ukendt, om vaginale østrogener i lav dosis stimulerer recidiv af brystcancer.

Ovariecancer

Ovariecancer er meget mere sjælden end brystcancer. Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse tyder på en let forøget risiko hos kvinder, der tager systemisk MHT med østrogen alene. Risikoen bliver evident inden for 5 års brug og aftager over tid efter seponering.

Venøs tromboemboli

Systemisk MHT er forbundet med en 1,3- til 3-foldig stigning i risikoen for at udvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Der er større sandsynlighed for, at en sådan hændelse indtræder i løbet af det første år med MHT end senere (se pkt. 4.8). Disse studier omfattede ikke Gynoflor, og eftersom der mangler data, er det ukendt, om Gynoflor indebærer den samme risiko.

Patienter med diagnosticerede trombofile tilstande har en øget risiko for VTE, og MHT kan øge denne risiko. Derfor er MHT kontraindiceret hos sådanne patienter (se pkt. 4.3).

Generelt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter brug af østrogener, høj alder, større operation, længerevarende immobilisering, adipositas (BMI > 30 kg/m2), graviditet/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ikke konsensus om, hvorvidt åreknuder spiller en rolle ved VTE.

Som det altid er tilfældet hos postoperative patienter, skal profylaktiske foranstaltninger til forebyggelse af VTE efter kirurgi overvejes. I tilfælde af længerevarende immobilisering efter elektiv kirurgi bør MHT seponeres 4 til 6 uger forinden. Behandlingen bør ikke genoptages, før kvinden har genvundet fuld mobilitet.

Hos kvinder uden VTE i egen anamnese, men med en førstegradsslægtning med trombose i en ung alder i anamnesen, kan der udføres screening efter nøje rådgivning vedrørendes screeningens begrænsninger (ikke alle trombofile forandringer bliver identificeret ved screening). Hvis der bliver identificeret en trombofil forandring, der kulminerer i trombose hos familiemedlemmer, eller hvis forandringen vurderes at være ”svær” (f.eks. mangel på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination af mangler), er MHT kontraindiceret.

Kvinder, der allerede er i behandling med antikoagulantia, bør evalueres nøje under hensyntagen til benefit-risk-forholdet ved brug af MHT.

Hvis der opstår VTE efter påbegyndelse af behandling med Gynoflor, skal lægemidlet seponeres. Patienterne skal rådes til straks at kontakte lægen, hvis de bemærker potentielle tromboemboliske symptomer (såsom smertefuld hævelse af benet, pludselige brystsmerter, dyspnø).

Koronararteriesygdom (CAD)

Randomiserede kontrollerede data viser ingen øget risiko for CAD hos kvinder, der har gennemgået hysterektomi, og som får systemisk behandling med østrogen alene.

Iskæmisk apopleksi

Systemisk behandling med østrogen alene er forbundet med en stigning på op til 1,5 gange i risikoen for iskæmisk apopleksi. Den relative risiko ændrer sig ikke med alderen eller tiden efter menopausen. Eftersom baseline-risikoen for CVA imidlertid er meget aldersafhængig, stiger den samlede risiko for CVA med alderen hos kvinder, der anvender MHT (se pkt. 4.8).

Andre situationer

Østrogener kan forårsage væskeretention, og derfor skal patienter med hjerte- eller nyreinsufficiens overvåges nøje. På grund af den lave dosis, mangel af akkumulering og ubetydelige til meget lave påvirkning på systemiske estriolniveauer efter vaginal anvendelse af Gynoflor er specielle forholdsregler eller kontraindikation ikke nødvendigt hos kvinder med nedsat nyrefunktion.

Kvinder med præeksisterende hypertriglyceridæmi skal følges tæt under hormonsubstitutionsbehandling eller østrogensubstitutionsbehandling, eftersom der er rapporteret om sjældne tilfælde af store stigninger i plasmatriglycerider med pancreatitis til følge i forbindelse med østrogenbehandling i sådanne situationer.

Eksogene østrogener kan forårsage eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet angioødem.

Østrogener øger thyroxinbindende globulin (TBG), hvilket medfører en stigning i cirkulerende totalt thyreoideahormon, målt ved proteinbundet iod (PBI), T4-niveauer (ved kolonne- eller radioimmunanalyse) eller T3-niveauer (ved radioimmunanalyse). Optagelsen af T3-resin er nedsat, hvilket afspejler det øgede TBG. Koncentrationerne af frit T4 og T3 forbliver uforandrede. Andre bindingsproteiner kan være forøgede i serum, f.eks. kortikosteroidbindende globulin (CBG) og kønshormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører en stigning i henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønshormoner. Koncentrationen af frie eller biologisk aktive hormoner forbliver uforandret. Andre plasmaproteiner kan være forøgede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Brug af MHT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er en vis evidens for en øget risiko for sandsynlig demens hos kvinder, der starter med at bruge kontinuerlig kombinations-MHT eller MHT med østrogen alene, efter de er fyldt 65 år.

Gynoflor indeholder hjælpestoffer, der ikke bliver fuldstændigt opløst, hvorfor der kan findes spor i undertøjet. Dette har ingen betydning for præparatets virkning.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Lactobacillus acidophilus* er følsom over for forskellige antiinfektiva (lokale eller systemiske). Samtidig behandling med sådanne midler kan medføre nedsat virkning af Gynoflor.

Som følge af den vaginale administration og minimale systemiske absorption er det usandsynligt, at der vil opstå klinisk relevante lægemiddelinteraktioner ved brug af Gynoflor. Der bør imidlertid tages højde for interaktioner med andre lokalt administrerede vaginalbehandlinger.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Gynoflor er ikke indiceret under graviditet. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun bruger Gynoflor, bør behandlingen seponeres øjeblikkeligt. Resultaterne af de fleste epidemiologiske studier til dato vedrørende utilsigtet føtal eksponering for østrogener indikerer ingen teratogen eller føtotoksisk virkning.

Amning

Gynoflor er ikke indiceret under amning. Dog vil meget lave doser af vaginalt administreret estriol sandsynligvis ikke påvirke laktationen eller det ammede spædbarn.

Fertilitet

Det er påvist, at Gynoflor har ubetydelig til meget lav påvirkning på østrogenniveauet i serum hos raske postmenopausale kvinder med atrofisk epitel (se pkt. 5.2), og at det er usandsynligt, at det vil påvirke kvindelig fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af Gynoflors indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Tabel over bivirkninger

Alle bivirkninger er angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningernes hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Hyppighed ikke kendt (1)** |
| Det reproduktive system og mammae |
|  | Vaginal svieVaginalt udflåd | Vulvovaginal pruritusVaginal rødme/irritationVulvovaginale generVaginal lacerationVaginal hæmoragi/blødning | HypermenorréVulvovaginalt udslæt |  |
| Nyrer og urinveje |
|  |  | Urininkontinens |  |  |
| Infektioner og parasitære sygdomme |
|  |  | CystitisVaginitisBakteriel vaginose |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |
|  |  | Lokal allergisk reaktion |  | OverfølsomhedUdslæt |
| Mave-tarm-kanalen |
|  |  | MavesmerterGastralgi | Kvalme |  |
| *Hud og subkutane væv* |
|  |  | Abnorm hårtekstur |  |  |
| Nervesystemet |
|  |  |  | HovedpineTremor |  |

(1) Disse bivirkninger er indberettet efter markedsføringen.

Der forventes ingen bivirkninger, hvis Gynoflor ved et uheld bliver indtaget oralt.

Virkninger forbundet med systemisk MHT

Systemisk MHT er blevet forbundet med nedenstående risici. Risiciene gælder i mindre omfang for østrogenprodukter til vaginal administration, hvor den systemiske eksponering for østrogen forbliver inden for det postmenopausale normalområde.

*Ovariecancer*

Brug af systemisk MHT er blevet forbundet med en let forøget risiko for ovariecancer (se pkt. 4.4). I en metaanalyse af 52 epidemiologiske studier er der rapporteret om en øget risiko for ovariecancer hos kvinder i systemisk MHT-behandling sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt MHT (RR 1,43, 95 % CI 1,31-1,56). Hos kvinder i alderen mellem 50 og 54, som har taget MHT i 5 år, er der cirka 1 ekstra tilfælde af ovariecancer pr. 2.000 brugere. Hos kvinder i alderen mellem 50 og 54, som ikke bruger MHT, vil cirka 2 ud af 2.000 kvinder blive diagnosticeret med ovariecancer over en periode på mere end 5 år.

*Risiko for venøs tromboemboli*

Systemisk MHT er forbundet med en 1,3- til 3-foldig stigning i den relative risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Der er størst sandsynlighed for en sådan hændelse i det første år med MHT-brug (se pkt. 4.4). Resultaterne af WHI-studiet er anført nedenfor:

WHI-studie - Yderligere risiko for VTE over 5 år med brug

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersinterval (år)  | Incidens pr. 1.000 kvinder i placebogruppen over 5 år  | Risikoratio og 95% CI  | Yderligere tilfælde pr. 1.000 MHT-brugere  |
| Oralt østrogen alene\*  |
| 50–59  | 7  | 1,2 (0,6-2,4)  | 1 (-3 – 10)  |

\*Studie hos kvinder uden uterus

*Risiko for iskæmisk apopleksi*

Brug af systemisk MHT er forbundet med en op til 1,5-foldig stigning i den relative risiko for iskæmisk apopleksi. Risikoen for hæmoragisk apopleksi stiger ikke under brug af MHT.

Den relative risiko afhænger ikke af alderen eller varigheden af brug, men eftersom baseline-risikoen er meget aldersafhængig, stiger den samlede risiko for apopleksi med alderen hos kvinder, der bruger MHT; se pkt. 4.4.

Samlede WHI-studier - Yderligere risiko for iskæmisk apopleksi\* over 5 år med brug

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersinterval (år)  | Incidens pr. 1.000 kvinder i placebogruppen over 5 år  | Risikoratio og 95% CI  | Yderligere tilfælde pr. 1.000 MHT-brugere over 5 år  |
| 50–59  | 8  | 1,3 (1,1-1,6)  | 3 (1-5)  |

\*Der blev ikke differentieret mellem iskæmisk og hæmoragisk apopleksi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke beskrevet nogen tilfælde af overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til topisk administration i vagina. Andre vaginale, topiske lægemidler, ATC-kode: G03CC.

Virkningsmekanisme

*Lactobacillus acidophilus* er den dominerende art i vaginalfloraen hos raske kvinder. Bakterierne er ikke-patogene og har en beskyttende funktion i vaginaen. Lactobacillerne fermenterer lagret glykogen i vaginalepitelet til mælkesyre. Det deraf følgende sure miljø (pH 3,8-4,5) udgør ugunstige forhold for koloniseringen og væksten af patogene mikroorganismer og udgør et optimalt medium for proliferation af lactobaciller. Udover mælkesyre producerer lactobacillerne hydrogenperoxid og bakteriociner, som også hæmmer væksten af patogene mikroorganismer.

Vaginalt administreret østrogen lindrer symptomerne på vaginal atrofi på grund af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

Estriol er et endogent østrogenhormon med en specifik virkning på vaginaen. Formålet med estriol i Gynoflor er at sikre proliferation af vaginalepitelet. Epitelceller i det prolifererede vaginalepitel kan lagre glykogen, som er et næringssubstrat for lactobaciller. I tilfælde af hormonelle forandringer, som oftere ses i en fremskreden alder, falder eller forsvinder antallet af celler i vaginalepitelet, der indeholder glykogen.

Ændring eller destruktion af vaginal bakterieflora kan forekomme, primært som følge af lokal eller systemisk behandling med antiinfektiva, sygdom, forkert hygiejne og lokale infektioner. I et non-fysiologisk vaginalmiljø kan antallet af lactobaciller være nedsat eller helt fraværende, så de ikke yder deres beskyttende funktion. Det terapeutiske koncept bag Gynoflor består i at genoprette den biologiske ligevægt i vaginaen og vaginalepitelet ved hjælp af reimplantation af lactobaciller og estriols lokale virkning på epitelcellerne.

Estriols østrogene virkning initieres også meget hurtigt, og proliferationen af vaginalepitelet forbedres progressivt i løbet af behandlingen (6-12 dage).

Lactobacillerne kan også fermentere lactosen i vaginaltabletterne til mælkesyre. Reproduktionen af lactobaciller og rekoloniseringen af disse bakterier i vagina indtræder efter den første administration af præparatet.

*Lactobacillus acidophilus* og estriol udøver deres virkning lokalt i vaginaen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Så snart vaginaltabletten kommer i kontakt med vaginalsekretet, begynder tabletten at gå i opløsning, og de lyofiliserede baciller bliver frigivet. *In vitro*-forsøg har vist, at lactobacillerne genoptager deres metabolisme og forårsager en reduktion i pH inden for få timer efter administration.

Absorptionen af estriol fra Gynoflor er blevet undersøgt hos raske postmenopausale kvinder med atrofisk epitel. Efter en enkelt intravaginal administration af Gynoflor steg den gennemsnitlige plasmakoncentration af ukonjugeret estriol (biologisk aktiv form) fra det basale niveau på 19,2 ± 5,0 pg/ml til 26,0 ± 14,3 pg/ml med Cmax på 34,7 ± 11,0 pg/ml og tmax på 5,5 timer. Efter otte timer faldt plasmakoncentrationen af ukonjugeret estriol til niveauet for den endogene koncentration.

Plasmakoncentrationen af estron og estradiol påvirkes ikke af behandlingen med estriol, eftersom estriol er et metabolisk produkt deraf. Estriol elimineres hurtigt via urinen, primært i biologisk inaktive former (glukuronider, sulfater).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

To toksikologiske aspekter bør tages i betragtning i forbindelse med lægemidler, der administreres vaginalt: Lokal tolerans og muligheden for systemisk toksicitet som følge af absorption af komponenterne.

Lactobaciller er den dominerende mikroorganisme i raske kvinders vagina og betragtes som ikke-patogene. Derfor forventes indførelsen af disse bakterier i vaginaen ikke at forårsage lokal irritation eller epitellæsioner.

Resultaterne af dyreforsøg (Wistar-rotter) viser, at kun høje doser estriol kan medføre feminisering af hanfostre.

Det skal bemærkes, at de toksikologiske data, der er indhentet hos gnavere, er af begrænset værdi og ikke kan ekstrapoleres til menneskearten, eftersom estriol er artsspecifik og ikke findes hos andre arter.

I betragtning af den lave dosis estriol i Gynoflor forventes der ingen akut eller kronisk toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

Natriumstivelsesglycolat

Dinatriumphosphat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Opbevaring af Gynoflor ved rumtemperatur (under 30 °C) i en behandlingsperiode på

1-2 uger påvirker ikke lægemidlets virkning.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af PVC/PE/PVdC, der er forseglet med aluminiumsfolie og indlagt i en æske.

Pakningsstørrelser: 6 og 12 vaginaltabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L.

Avenida Miralcampo 7

Polígono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65179

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. oktober 2023