

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viviflor comprimate vaginale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat vaginal conține *Lactobacillus acidophilus* 10⁸ ufc și estriol 0,03 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat vaginal

Comprimate vaginale ovale, biconvexe, cu pete, de culoare bej deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Refacerea florei vaginale cu *Lactobacillus acidophilus*, după tratament topic sau sistemic cu chimioterapice antibacteriene.

Adjuvant în tratamentul vaginitei atrofice determinate de deficitul de estrogeni pre - și postmenopauză, asociat tratamentului de substituție hormonală.

Afecțiuni vaginale ușoare până la moderate de etiologie neprecizată, vaginite bacteriene și candidozice în cazul în care tratamentul antiinfecțios nu este absolut necesar.

4.2 Doze și mod de administrare

Infecții vaginale și refacerea florei vaginale cu Lactobacillus

Unul sau două comprimate vaginale pe zi, timp de 6 până la 12 zile, seara la culcare. Comprimatele vaginale se introduc profund în vagin. Complanța cea mai bună se obține stând în decubit dorsal cu genunchii îndreptați către piept. Tratamentul se întrerupe pe perioada menstruației, după care se poate continua.

Vaginită atrofică, atrofie vaginală simptomatică:

Se recomandă un comprimat vaginal zilnic, timp de minimum 12 zile.

După aceea, se recomandă administrarea unei doze de întreținere de 1 comprimat vaginal, la interval de 2 până la 3 zile pe săptămână.

Acesta trebuie administrat intravaginal profund, seara la culcare. Dacă mucoasa vaginală este extrem de uscată, comprimatele trebuie să fie umezite cu puțină apă înainte de a fi introduse în vagin.

Pentru inițierea și continuarea tratamentului pentru simptome postmenopauză, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp (vezi și pct. 4.4).

Dacă se omite o doză, se continuă tratamentul pentru durata rămasă a terapiei.

Recomandări speciale privind dozarea:

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Utilizarea Viviflor este contraindicată la fete înainte de menarhă. Pentru adolescentele care au avut prima menstruație, dacă medicamentul este indicat, se recomandă aceeași doză ca pentru adulți.

Insuficiență renală:

Viviflor nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală, totuși, probabil că nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

Viviflor nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Similar tuturor hormonilor, Viviflor este, de asemenea, contraindicat în prezența insuficienței hepatice severe.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Neoplasm mamar, cunoscut, trecut sau suspectat
- Tumori maligne estrogeno-dependente, cunoscute sau suspectate (de exemplu, neoplasm de endometru)
- Endometrioză suspectată sau diagnosticată
- Sângerări vaginale nediagnosticate
- Hiperplazie endometrială netratată
- Tromboembolism venos, anterior sau curent (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar)
- Tulburări trombofilice cunoscute (de exemplu, proteină C, proteină S sau deficit de antitrombină, vezi pct. 4.4)
- Boală tromboembolică arterială, activă sau recentă (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic)
- Boală hepatică acută sau antecedente de boală hepatică atâta timp cât analizele funcției hepatice nu au revenit la normal
- Porfirie
- Viviflor nu trebuie utilizat la fete, înainte de pubertate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Viviflor conține doar o cantitate mică de estriol din care este absorbită doar o mică parte.

Există doar riscuri minore asociate utilizării pe termen scurt a medicamentului (de exemplu, pe o perioadă de 6-12 zile) în prezența insuficienței hepatice, renale și cardiace severe, epilepsiei sau migrenei (sau antecedente ale acestora), hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, porfiriei sau hiperlipidemie. Acest lucru este valabil și în cazul pacienților cu prurit sever, herpes gestațional sau exacerbare a otosclerozei în prima parte a sarcinii și la pacienții cu tromboflebită sau evenimente tromboembolice în antecedente.

În cazul agravării acestor afecțiuni, tratamentul cu Viviflor trebuie totuși întrerupt. Acest lucru este valabil și dacă apare sângerare vaginală în timpul utilizării.

Suplimentar, sunt valabile următoarele atenționări în timpul tratamentului de lungă durată cu Viviflor.

Pentru tratarea simptomelor postmenopauză, terapia topică cu estrogen trebuie inițiată numai pentru tratarea simptomelor care afectează negativ calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie efectuată cel puțin anual o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor și terapia de substituție hormonală (HRT) trebuie continuată numai atâta timp cât beneficiile depășesc riscurile.

Există dovezi limitate privind riscurile asociate terapiei HRT în tratarea menopauzei premature. Dat fiind nivelul redus de risc absolut la femeile mai tinere, raportul dintre beneficii și riscuri la aceste femei poate fi totuși mai favorabil decât la femeile mai vârstnice.

Examinare medicală / urmărire

Înainte de inițierea tratamentului sau reinstituirea acestuia, trebuie efectuată o anamneză completă, personală și familială. Examinarea fizică (inclusiv pelviană și mamară) trebuie să fie în funcție de aceasta și de contraindicații și atenționări privind utilizarea. În timpul tratamentului, se recomandă verificări periodice, cu o frecvență și de o natură adaptate fiecărei femei în parte. Femeile trebuie sfătuite ce modificări la nivelul sânelui trebuie să raporteze medicului sau asistentei medicale (a se vedea pct. „Neoplasm mamar” de mai jos). Trebuie efectuate investigații, inclusiv cu ajutorul instrumentelor adecvate de imagistică medicală, de exemplu, mamografie, în conformitate cu practicile acceptate actuale de screening, adaptate nevoilor clinice individuale ale pacientului.

Afecțiuni care necesită supraveghere

Trebuie atent monitorizate pacientele la postmenopauză, cu atrofie vaginală, care administrează terapie de întreținere cu Viviflor.

Dacă oricare dintre condițiile de mai jos este prezentă, a existat anterior și/sau s-a agravat în timpul sarcinii sau al unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie monitorizată îndeaproape. Trebuie avut în vedere faptul că aceste afecțiuni pot reapărea sau se pot agrava în timpul tratamentului cu Viviflor, mai ales:

- Leiomiom (fibroame) sau endometrioză
- Factori de risc pentru tulburări tromboembolice (a se vedea mai jos)
- Factori de risc pentru tumori dependente de estrogen, de exemplu, ereditate de gradul 1 pentru neoplasm mamar
- Hipertensiune arterială
- Tulburări hepatice (de exemplu, adenom hepatic)
- Diabet zaharat, cu sau fără implicare vasculară
- Colelitiază
- Migrenă sau cefalee severă
- Lupus eritematos sistemic
- Antecedente de hiperplazie endometrială (a se vedea mai jos)
- Epilepsie
- Astm bronșic
- Otoscleroză

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei de întreținere

Tratamentul trebuie întrerupt dacă se identifică o contraindicație și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorare a funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Nou debut de cefalee similar migrenei

Hiperplazie endometrială

La femeile cu uter intact, riscul apariției hiperplaziei endometriale și carcinomului cresc atunci când estrogenii sistemici sunt administrați în monoterapie, pe perioade lungi de timp.

În ceea ce privește Viviflor, a cărui expunere sistemică la estrogeni rămâne în intervalul normal pentru postmenopauză, nu se recomandă adăugarea unui progestagen.

Este incertă siguranța endometrială asociată utilizării pe termen lung (peste un an) sau repetate a estrogenului cu administrare locală vaginală. Prin urmare, dacă se repetă, tratamentul trebuie revizuit cel puțin anual.

Stimularea evidentă a estrogenului poate determina transformare premalignă sau malignă în leziuni reziduale de endometrioză. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se utilizează acest produs la femei care au efectuat histerectomie cauzată de endometrioză, mai ales dacă se cunoaște că acestea prezintă endometrioză reziduală.

Dacă apare sângerare sau pătare în orice moment pe durata terapiei, trebuie investigată cauza acestora, ceea ce poate include biopsie endometrială, pentru a exclude posibilitatea de neoplasm endometrial.

Următoarele riscuri au fost asociate cu terapia HRT sistemică și se aplică, într-o mai mică măsură pentru Viviflor, a cărui expunere sistemică la estrogen rămâne în intervalul normal pentru postmenopauză. Totuși, acestea trebuie avute în vedere în cazul utilizării pe termen lung sau repetate a Viviflor.

Neoplasm mamar

Dovezile epidemiologice provenite dintr-o meta-analiză amplă sugerează faptul că nu există riscuri de apariție a neoplasmului mamar la femei fără antecedente de neoplasm mamar care utilizează estrogeni cu administrare vaginală, în doză mică. Nu se cunoaște dacă estrogenii cu administrare vaginală, în doză mică, contribuie la recidiva neoplasmului mamar.

Neoplasm ovarian

Neoplasmul ovarian este mult mai rar decât neoplasmul mamar.

Dovezile epidemiologice provenite dintr-o meta-analiză amplă sugerează faptul că există un risc ușor crescut de apariție a acestuia la femei care administrează terapie HRT sistemică doar pe bază de estrogen, putând fi identificat în decurs de 5 ani de utilizare și diminuându-se în timp, după oprirea tratamentului.

Tromboembolism venos

Terapia HRT sistemică este asociată cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de dezvoltare a tromboembolismului venos (TEV), și anume, tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Probabilitatea apariției unui astfel de eveniment este mai mare în primul an al administrării terapiei HRT decât mai târziu (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu stadii trombofilice avansate prezintă un risc crescut de apariție a TEV. Terapia HRT poate contribui la creșterea acestui risc. Prin urmare, terapia HRT este contraindicată la acești pacienți (a se vedea pct. 4.3).

Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ utilizarea estrogenilor, vârsta înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitate ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), sarcină/perioadă postpartum, lupus eritematos sistemic (LES) și neoplasm. Nu există consens în privința rolului posibil al venelor varicoase în TEV.

Similar tuturor pacienților în postoperator, trebuie avute în vedere măsuri de profilaxie pentru a preveni apariția TEV postoperator. Dacă imobilizare prelungită urmează unei intervenții chirurgicale electivă, se recomandă întreruperea temporară a terapiei HRT cu 4 până la 6 săptămâni mai devreme. Tratamentul nu trebuie reluat până când pacientul este complet mobil.

La femeile fără antecedente personale de TEV, dar cu o rudă de gradul unu cu antecedente de tromboză la vârstă mică, se poate asigura screening după consiliere atentă privind limitările acestuia (numai o parte din defectele trombofilice sunt identificate la screening).

Dacă este identificat un defect trombofilic segregant, însoțit de prezența trombozei la membrii familiei, sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o combinație de defecte), terapia HRT este contraindicată.

Femeile care utilizează deja tratament anticoagulant cronic necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc privind utilizarea HRT.

Dacă apare TEV după inițierea terapiei, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului imediat ce identifică un simptom cu potențial tromboembolic (de exemplu, edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere bruscă în piept, dispnee).

Boală arterială coronariană (BAC)

Numai estrogen

Date controlate, randomizate, nu au determinat identificarea unui risc crescut de apariție a BAC la femeile care au efectuat histerectomie, care administrează numai tratament cu estrogen.

Accident vascular cerebral ischemic

Terapia sistemică pe bază numai de estrogen este asociată cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică în funcție de vârstă sau perioada de timp scursă de la menopauză. Totuși, dat fiind că, la momentul inițial, riscul de apariție a accidentului vascular cerebral depinde, într-o mare măsură, de vârstă, riscul general de apariție a accidentului vascular cerebral la femei care utilizează terapie HRT va crește odată cu vârsta (a se vedea pct. 4.8).

Alte afecțiuni

Estrogenii pot determina apariția retenției lichidiene, și prin urmare, pacientele cu insuficiență cardiacă sau renală trebuie monitorizate cu atenție.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate atent în timpul terapiei de substituție estrogenică sau a terapiei de substituție hormonală, dat fiind că au fost raportate cazuri rare de creștere semnificativă a concentrației trigliceridelor în sânge, care a dus la pancreatită, la administrarea terapiei cu estrogen în această afecțiune.

Estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.

Estrogenii cresc concentrația de globulină care leagă hormonii tiroidieni (TBG), determinând creșterea hormonului tiroidian total circulant, măsurat prin iodul legat de proteine (PBI), nivelurile T4 (pe coloană cromatografică sau radio-imunoanaliză) sau nivelurile T3 (prin radio-imunoanaliză). Absorbția pe rășini a T3 este scăzută, ceea ce reflectă creșterea TBG. Concentrațiile T4 și T3 libere sunt nemodificate. Concentrațiile altor proteine de legare pot fi crescute în plasmă, de exemplu, globulina care leagă corticosteroizi (CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), ceea ce duce la concentrații crescute ale corticosteroizilor circulați, respectiv hormonilor steroizi sexuali. Concentrațiile hormonilor liberi sau biologic activi sunt nemodificate. Pot crește și concentrațiile altor proteine plasmatice (angiotensinogen/substrat de renină, alfa-I-antitripsină, ceruloplasmină).

Utilizarea terapiei HRT nu îmbunătățește funcția cognitivă. Există unele dovezi ale unui risc crescut de demență la femeile care încep să utilizeze terapia HRT continuă sau terapia HRT bazată numai pe estrogen, după vârsta de 65 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Lactobacillus acidophilus este sensibil la majoritatea medicamentelor antiinfecțioase. În consecință, administrarea topică sau sistemică a acestor medicamente poate reduce eficacitatea Viviflor.

Datorită administrării vaginale și absorbției sistemică minime, este puțin probabil să apară orice interacțiuni clinic relevante între medicamente la administrarea Viviflor. Totuși, trebuie avute în vedere interacțiunile cu alte tratamente vaginale cu aplicare locală.

Nu sunt disponibile studii privind interacțiunile posibile între Viviflor comprimate vaginale și produsele care conțin latex (de exemplu, prezervative, diafragme etc.). Ca măsură de precauție, dacă este necesar, trebuie utilizate alte metode de precauție în timpul administrării Viviflor și în primele câteva zile de la oprirea tratamentului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Viviflor poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării

Totuși, ca în cazul tuturor medicamentelor, în general, se recomandă precauție atunci când se prescrie Viviflor femeilor gravide în primul trimestru.

Datele pe un număr limitat (159) de sarcini expuse nu au indicat efecte adverse la estriol și *Lactobacillus acidophilus* asupra sarcinii și asupra sănătății fătului/copilului nou-născut. În plus, Viviflor a fost utilizat mai mult de 15 ani, fără a fi raportate reacții adverse aparente.

Studiile la animale au demonstrat efecte nocive ale estriolului asupra fetoșilor de sex masculin (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, estriolul este un hormon sexual care este specific omului și nu se găsește la alte specii mamifere. Astfel, datele toxicologice din studiile la animale sunt limitate și nu pot fi extrapolate la om. Viviflor conține estriol în doze foarte mici. S-a arătat la femei care nu sunt gravide că, după prima aplicare de Viviflor, concentrația plasmatică de estriol crește tranzitoriu, iar după 12 aplicări nu s-a observat nici o creștere. După aplicări repetate, concentrația plasmatică a estriolului este în limitele normale de postmenopauză.

În plus, concentrația plasmatică maternă de estriol în timpul sarcinii este crescută de aproximativ 1000 de ori comparativ cu femeile care nu sunt gravide.

Alăptarea

Estriol este eliminat în laptele matern. Datorită cantității reduse și ratei mici de absorbție vaginală a estriolului din Viviflor (a se vedea Proprietăți farmacocinetice), Viviflor poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Viviflor nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice privind Viviflor și în supravegherea de după punerea pe piață sunt enumerate mai jos, pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență, care este definită după cum urmează:

Clasificare pe aparate, organe și sisteme (de exemplu, baza de date MedDRA)	Reacții adverse frecvente (>1/100 și < 1/10)	Reacții adverse mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100)	Reacții adverse rare (>1/10000 și <1/1000)
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Prurit vulvovaginal, secreții vaginale, senzație de arsură vulvovaginală (mai ales la inițierea tratamentului)	
<u>Infecții și infestări</u>		Vaginită	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție alergică, însoțită de înroșire și prurit

--	--	--	--

Nu se anticipează reacții adverse negative în urma administrării accidentale sau pe cale orală.

Efecte de clasă asociate cu terapia HRT sistemică

Următoarele riscuri au fost asociate cu administrarea terapiei HRT sistemice și se aplică într-o măsură mai mică produselor care conțin estrogen cu administrare vaginală, a căror expunere sistemică la estrogen rămâne în intervalul normal în postmenopauză.

Neoplasm ovarian

Utilizarea terapiei HRT sistemice a fost asociată cu un risc ușor crescut de diagnosticare a neoplasmului ovarian (a se vedea pct. 4.4).

O meta-analiză a 52 studii epidemiologice a raportat un risc crescut de neoplasm ovarian la femeile care utilizează terapie HRT sistemică comparativ cu femeile care nu au utilizat niciodată terapie HRT (RR 1,43, ÎI 95% 1,31-1,56). La femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 ani, care utilizează terapie HRT de 5 ani, aceasta determină aproximativ 1 caz în plus la 2000 utilizatori. La femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 ani, care nu utilizează terapie HRT, aproximativ 2 femei din 2000 vor fi diagnosticate cu neoplasm ovarian în decursul unei perioade de 5 ani.

Risc de apariție a tromboembolismului venos

Terapia HRT sistemică este asociată cu o creștere de 1,3-3 ori a riscului relativ de apariție a tromboembolismului venos (TEV), de exemplu tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar. Apariția unui astfel de eveniment este mai probabilă în primul an de administrare a terapiei hormonale (a se vedea pct. 4.4). Rezultatele studiilor WHI sunt prezentate mai jos:

Studii WHI – Risc suplimentar de apariție a TEV în decursul unei perioade de utilizare de 5 ani

Intervalul de vârstă (ani)	Incidență la 1000 femei în brațul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 utilizatoare de terapie HRT
Numai estrogen oral*8			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)

Risc de apariție a accidentului vascular ischemic

Terapia HRT sistemică este asociată cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului relativ de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic. Riscul apariției accidentului vascular cerebral hemoragic nu crește pe durata administrării terapiei HRT.

Acest risc relativ nu este dependent de vârstă sau de durata utilizării, dar, datorită faptului că riscul inițial este foarte dependent de vârstă, riscul general de apariție a accidentului vascular cerebral la femei care utilizează terapie HRT va crește odată cu vârsta, vezi pct. 4.4.

Studii WHI combinate – Risc suplimentar de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic*9 la o utilizare cu durata de 5 ani.

Intervalul de vârstă (ani)	Incidență la 1000 femei în brațul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 utilizatoare de terapie HRT pe o perioadă de 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1 1,6)	3 (1-5)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antiinfecțioase și antiseptice, codul ATC: G01AX14

Atât *Lactobacillus acidophilus*, cât și estriolul acționează local la nivelul vaginului.

În condiții fiziologice, *Lactobacillus acidophilus* este predominant în flora vaginului. Lactobacilii sunt bacterii nepatogene, protejând mucoasa vaginală prin fermentarea glicogenului prezent în epiteliu în acid lactic. Mediul acid rezultat (pH 3,8 – 4,5) determină condiții nefavorabile pentru colonizarea și creșterea microorganismelor patogene, având în vedere că acest mediu este optim pentru dezvoltarea lactobacililor.

Pe lângă acidul lactic, lactobacilii produc peroxid de hidrogen care inhibă creșterea microorganismelor patogene.

Estriolul este un hormon cu acțiune specifică la nivelul vaginului. Acesta susține proliferarea celulelor epiteliului vaginal, care vor stoca glicogen, un substrat nutritiv pentru lactobacili.

Flora bacteriană fiziologică de la nivelul vaginului poate fi modificată de tratamentele sistemice sau locale cu medicamente antiinfecțioase, de anumite afecțiuni, de o igienă inadecvată sau infecții locale.

Deficitul parțial sau absența lactobacililor din flora vaginală implică reducerea mecanismelor naturale de protecție.

Teoretic, tratamentul cu Viviflor se bazează pe restabilirea echilibrului biologic normal la nivelul vaginului prin introducerea lactobacilului în flora bacteriană, cât și pe efectul topic al estriolului la nivelul celulelor epiteliului vaginal. Lactobacilii din Viviflor fermentează și lactoza conținută de comprimatele vaginale determinând producerea acidului lactic. Recolonizarea și creșterea lactobacililor în flora vaginală începe imediat după prima aplicare a medicamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatele vaginale se dizolvă în contact cu secreția vaginală și bacilii liofilizați sunt astfel eliberați.

În urma experimentelor *in vitro*, s-a determinat că lactobacilii liofilizați își reiau activitatea metabolică în interval de câteva ore, reducând, în consecință, pH-ul mediului.

Estriolul exercită o acțiune favorabilă, și pe măsură ce medicamentul este utilizat, este îmbunătățită proliferarea epiteliului vaginal (de la 6 la 12 zile).

Absorbția sistemică a estriolului a fost investigată la femeile sănătoase, aflate la menopauză, care prezentau atrofie a mucoasei vaginale. Concentrația plasmatică a estriolului neconjugat (forma biologic activă) a atins concentrația plasmatică maximă la 3 ore după aplicare și a revenit la concentrația inițială după 8 ore.

În timpul tratamentului cu un comprimat vaginal pe zi, concentrația plasmatică de estriol neconjugat, măsurată după administrarea ultimei doze (din ziua a 12-a) corespunde valorilor inițiale.

Acumularea de estriol nu a fost detectată în timpul tratamentului de 12 zile. Administrarea repetată a medicamentului a determinat o valoare a concentrației plasmatice de estriol neconjugat în limite normale.

Concentrația plasmatică de estronă și estradiol este nemodificată în timpul tratamentului cu estriol, cel din urmă fiind metabolitul celorlalți doi hormoni. Estriolul se elimină rapid la nivel renal și este excretat prin urină, în principal sub forma unor metaboliți inactivi (glucurono și sulfo conjugați). Datorită dozei mici (0,03 mg), administrării topice și perioadei de tratament scurtă (6- la 12-zile), estriolul nu se acumulează în organism și este foarte puțin posibil să exercite acțiune sistemică. Se excretă în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța din punct de vedere toxicologic a medicamentelor cu administrare intravaginală se apreciază în funcție de toleranța locală și riscul apariției toxicității sistemice datorată absorbției componentelor medicamentului.

La om, lactobacilii reprezintă bacteriile predominante, nepatogene ale florei fiziologice a vaginului. Prin urmare, nu se preconizează apariția unei iritații locale sau afectarea epiteliului după administrarea acestei bacterii.

Testele la animale (la șobolani Wistar) au arătat feminizarea fetoșilor de sex masculin, dar numai în cazul unui tratament cu doze mari de estriol.

Este important de menționat că datele toxicologice obținute la rozătoare au o valoare limitată sau nu pot fi aplicate la om pentru că estriolul este un hormon specific uman (absent la alte mamifere).

Datorită dozei mici de estriol din Viviflor, nu este de așteptat toxicitate după doză unică sau după doze repetate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză
Fosfat de sodiu dibazic (anhidru)
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PE-PVdC/Al a 6 comprimate vaginale
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE- PVdC/Al a câte 6 comprimate vaginale

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MagnaPharm SK s.r.o.
Digital Park III/E, Einsteinova 19, 851 01 Bratislava
Republica Slovacă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9432/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024