

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BIOBACTRO

Comprimidos vaginales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido vaginal contiene 100 millones de *Lactobacillus acidophilus* viable y 0,03 mg de estriol.

Para la lista completa de excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos vaginales.

Según lo aprobado en registro sanitario

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Vaginitis atrófica y atrofia vaginal sintomática, debido a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y post menopausia,

4.2. Posología y forma de administración

Vaginitis atrófica, atrofia vaginal sintomática:

Un comprimido vaginal diario durante al menos 12 días.

Posteriormente se recomienda una dosis de mantenimiento de 1 comprimido de 2 a 3 días por semana.

Para la iniciación y continuación del tratamiento de los síntomas post menopaúsicos, debe utilizarse la dosis eficaz más pequeña y por el tiempo necesario mas corto (véase “advertencias y precauciones de uso”).

Después de 12 semanas, el médico tratante debe decidir si proseguir o no el tratamiento

Método de administración

Los comprimidos vaginales deben insertarse profundamente en la vagina por la noche antes de acostarse. Esto se realiza mejor en una posición reclinada con las piernas ligeramente dobladas.

Recomendaciones especiales de dosificación:

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis relacionado con la edad.

Niñas y adolescentes

El uso de BIOBACTRO está contraindicado en niñas antes de la menarquia. Para las adolescentes que han tenido su primer periodo, si se indica **por un médico**, se recomienda la misma dosis que en adultos.

Insuficiencia renal:

BIOBACTRO no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, probablemente no sea necesario ajustar la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

Insuficiencia hepática:

BIOACTRO no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Al igual que con todas las hormonas sexuales, BIOACTRO esta contraindicado en presencia de insuficiencias hepáticas graves.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1
- Cáncer de mama existente o sospechado o antecedentes de cáncer de mama
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (especialmente carcinoma endometrial)
- Conocimiento o sospecha de endometriosis
- Hiperplasia endometrial no tratada
- **Hemorragia vaginal no diagnosticada**
- Vaginitis con inflamación severa e infiltrados purulentos
- Existencia de enfermedad tromboembólica venosa idiopática (especialmente la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trombofilia conocida (por ejemplo, **deficiencia de** proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Enfermedad **Tromboembolica** arterial existente o reciente (especialmente angina de pecho, infarto al miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática, si los valores relevantes de la enzima hepática no han vuelto a la normalidad
- Porfiria
- BIOACTRO no debe utilizarse en niñas antes de la pubertad.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

BIOACTRO contiene solo una pequeña cantidad de estriol y sólo una pequeña cantidad de este se absorbe.

La terapia tópica con estrógenos debe iniciarse sólo con el fin de tratar síntomas post menopáusicos que tengan un impacto negativo en la calidad de vida. Al igual que los medicamentos basados en estrógeno, debe realizarse una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios al menos una vez al año. El tratamiento debe ser continuado únicamente si los beneficios compensan los riesgos.

La evidencia del riesgo asociado al uso de estrógenos en el tratamiento de los síntomas climatéricos en mujeres con menopausia prematura es limitada. Debido al bajo riesgo en mujeres jóvenes, el balance beneficio/riesgo en este grupo de población probablemente sea más favorable que en mujeres de edad más avanzada.

Biobactro no se debe combinar con otras preparaciones a base de estrógenos para tratamientos sistémicos, ya que no hay estudios de seguridad ni de valoración de riesgos a las concentraciones de estrógenos alcanzadas con tratamientos combinados.

Aunque podrían existir pocos riesgos durante el uso a corto plazo del producto (es decir, durante un periodo de 6 a 12 días) en presencia de un trastorno grave de la función hepática, renal y cardiaca, epilepsia o migraña (o historia de la misma), hipertensión, diabetes mellitus, porfiria e hiperlipidemia. Esto también se aplica a pacientes con purito grave, herpes de gestación o exacerbación de otosclerosis durante el embarazo temprano y a aquellos con antecedentes de tromboflebitis o eventos tromboembólicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

Sin embargo, en caso de deterioro de cualquiera de estas condiciones, el tratamiento con BIOBACTRO debe suspenderse. Esto también se aplica si se produce sangrado vaginal anormal durante su uso.

Las siguientes advertencias son adicionalmente aplicables al tratamiento a largo plazo con BIOBACTRO.

Exámenes médicos / de seguimiento

Antes del inicio/reanudación del tratamiento, se debe saber el historial personal y familiar completo del paciente. Además, el paciente debe someterse a un examen físico y ginecológico en intervalos regulares durante el tratamiento con BIOBACTRO. La frecuencia y naturaleza del examen debe basarse en la situación de riesgo individual del paciente. Los pacientes deben ser conscientes de qué tipo de cambios (por ejemplo, hemorragia genital inesperada o cambios en los senos) deben informar a su médico.

Los exámenes, incluidos los procedimientos de imagen, como mamografía, deben llevarse a cabo de acuerdo con la práctica de detección estándar actual y las necesidades clínicas de cada paciente.

Situaciones en las que se requiere especial vigilancia médica

Los pacientes post menopáusicos con atrofia vaginal que reciban tratamiento de mantenimiento con BIOBACTRO, deben ser monitoreados de cerca si alguna de las siguientes situaciones/condiciones están presentes o existieron o empeoraron durante un embarazo o terapia hormonal previa.

Esto también se aplica cuando una de las situaciones/condiciones mencionadas a continuación ocurre o se deteriora durante el curso actual del tratamiento con BIOBACTRO:

- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógeno, por ejemplo, ocurrencia de cáncer de mama en un familiar de primer grado.
- Historial de hiperplasia endometrial.
- Leiomioma (fibromas) o endometriosis.
- Factores de riesgo de trastorno tromboembólicos
- Migraña o fuertes dolores de cabeza
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad hepática (por ejemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis.
- Hipertensión **arterial**
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis.
-

Razones para la suspensión inmediata de la terapia de mantenimiento

El tratamiento debe interrumpirse en presencia de una contradicción y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Primera aparición de dolores de cabeza de tipo migraña, o aparición más frecuente de cefaleas graves.
- **Embarazo**

Hiperplasia endometrial

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma se incrementa **con** la monoterapia oral con estrógenos dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno

-En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial se incrementa cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

-Para los medicamentos de estrógenos de aplicación vaginal en los cuales la exposición sistémica a los estrógenos se mantiene dentro del rango normal postmenopausico, no es recomendable la adición de un progestágeno.

-Se desconoce la seguridad endometrial a largo plazo (más de un año) o de tratamientos de repetición del estrógeno administrado localmente. Por lo tanto, se recomienda al menos la revisión anual en caso de tratamientos de repetición.

-La estimulación estrogénica sin oposición con progestágenos puede llevar a transformación premaligna y maligna de los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utilice este medicamento en mujeres histerectomizadas por endometriosis, especialmente si presentan endometriosis residual.

-Si aparecen hemorragias o manchado durante el tratamiento o si éstos continúan una vez el tratamiento se ha interrumpido, se debe investigar la etiología, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

Los siguientes riesgos han sido asociados con la THS sistémica y son menos frecuentes en medicamentos que contienen de estrógenos de aplicación vaginal en los cuales la exposición sistémica a los estrógenos se mantiene dentro del rango normal postmenopáusico. Aun así, deben ser considerados en caso de uso repetido o a largo plazo de este producto.

Cáncer de mama, útero y ovario

La evidencia global sugiere un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica a base de estrógenos asociados a progestágenos y posiblemente estrógenos solos, y que depende de la duración de la THS.

Para todas las THS, se evidencia un exceso de riesgo a los pocos años de uso y aumenta con la duración del tratamiento, pero vuelve al basal en unos pocos años (a lo sumo cinco) después de suspender el tratamiento.

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica en base a un metaanálisis sugiere un ligero aumento del riesgo en mujeres que reciben THS sistémica a base de estrógenos solos, que se manifiesta tras 5 años de tratamiento y disminuye a lo largo del tiempo tras la finalización del mismo.

Enfermedad tromboembólica venosa, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria

Tromboembolismo venoso

-La THS sistémica se asocia a un aumento de entre 1,3-3 veces del riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), como trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La incidencia es más probable durante el primer año de THS que en los siguientes (ver sección 4.8).

-Las pacientes con alteraciones trombofílicas conocidas tienen mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

-Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen uso de estrógenos, aumento de edad, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (índice de masa corporal > 30 Kg/m²), embarazo o periodo postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Deben considerarse medidas profilácticas para prevenir el TEV tras cirugía. Si se espera una inmovilización prolongada tras cirugía, se recomienda interrumpir la THS de 4 a 6 semanas antes, y no reiniciarla hasta movilización completa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

-En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edades tempranas, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican mediante el cribado).

Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en familiares o si el efecto es grave (deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C, o una combinación de trastornos), la THS está contraindicada.

-Las mujeres que ya estén en tratamiento crónico con anticoagulantes, requieren una valoración cuidadosa del beneficio/riesgo del uso de THS antes de comenzar el tratamiento.

-El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV tras iniciar el tratamiento con este medicamento. Se debe advertir a las pacientes que deben contactar inmediatamente con su médico si observan la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en mujeres histerectomizadas en tratamiento con terapia sistémica con estrógenos solos.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia sistémica con estrógeno solo se asocia con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad.

Otros estados patológicos

-Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por esta razón, las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser estrechamente vigiladas.

-Durante la THS o el tratamiento con estrógenos, se deberá vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han provocado pancreatitis.

-Los estrógenos aumentan los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo conjugado con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden también estar elevadas en suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que aumenta los niveles de corticosteroides circulantes y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (como el sustrato renina/angiotensinógeno, la alfa-1-antitripsina y la ceruloplasmina).

-El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen algunas evidencias de aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que inician el tratamiento combinado continuo o THS con estrógenos solos después de los 65 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

-Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Observación

Deberá advertirse a las mujeres que Biobactro no es un anticonceptivo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lactobacillus acidophilus es sensible a diversos agentes anti infecciosos (locales o sistémicos). El tratamiento simultaneo de estos agentes puede conducir a una reducción de la eficacia de BIOBACTRO.

Debido al contenido muy bajo de estriol en BIOBACTRO y al método de administración tópico, las interacciones clínicamente relevantes son poco probables. **No obstante, se deberían considerar interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.**

No se dispone de estudios sobre posibles interacciones entre los comprimidos vaginales BIOBACTRO y los productos de látex (por ejemplo, condones, diafragmas, etc) **pero puede reducir la tensión de estos.** Como medida de precaución, si es necesario, se deben utilizar otros métodos anticonceptivos durante el uso de BIOBACTRO y durante los primeros días después de suspender el tratamiento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Biobactro no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce embarazo durante el uso de biobactro, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de estriol en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de estriol o sus metabolitos en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Biobactro no está indicado durante la lactancia. No obstante, las dosis que se administran por vía vaginal son muy bajas y no se espera que interfieran en la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado efectos en la fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Los resultados de experimentos con animales (ratas wistar) han demostrado que sólo las altas dosis de estriol pueden conducir a una feminización del feto masculino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducción y utilización de maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de BIOBACTRO sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Efectos indeseados

Los efectos adversos observados en ensayos clínicos con BIOBACTRO y en el curso de la vigilancia postcomercialización, se enumeran a continuación de acuerdo con el sistema de órganos y frecuencia.

Frecuencia se define como sigue:

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$).

Sistema inmune

Raras: Reacción alérgica con enrojecimiento y prurito

Sistema reproductor y seno:

Poco frecuentes: Prurito vulvovaginal, flujo vaginal, sensación de ardor vulvovaginal (especialmente al inicio del tratamiento)

Al inicio del tratamiento, cuando las capas epiteliales de la vagina todavía están atróficas, puede aparecer irritación local. Puede aparecer sensación de calor, dolor y/o prurito, pero estas reacciones adversas suelen ser transitorias y de intensidad leve.

Las reacciones adversas descritas se han clasificado según su frecuencia en:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Trastornos gastrointestinales		Molestia anorrectal
Trastornos renales y urinarios	Disuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Escozor vulvovaginal, prurito, dolor	Secreción vaginal

Efectos de clase asociados con THS

Los siguientes riesgos se han asociado al THS sistémico y afecta en menor medida a medicamentos que contienen estrógenos de aplicación vaginal para los que la exposición sistémica a estrógenos se mantiene dentro del rango postmenopáusico normal.

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha detectado un riesgo hasta dos veces mayor de ser diagnosticada de cáncer de mama en mujeres que toman una terapia combinada de estrógenos-prostágenos durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en usuarias tratadas con terapia de estrógenos solos es substancialmente menor al observado en usuarios que toman terapia combinada estrógenos-progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

Cáncer de ovario

El uso de THS sistémica se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de cáncer ovario

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5

años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

La THS sistémica está asociada a un aumento del riesgo relativo de 1,3 – 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso, por ejemplo, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de alguno de estos eventos es mayor en el primer año de tratamiento THS

Riesgo de ictus isquémico

El uso de THS sistémica está asociado con un aumento del riesgo relativo de hasta 1,5 veces de padecer un ictus isquémico. El riesgo de un ictus hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, pero como el riesgo base es muy dependiente de la edad, el riesgo total de ictus en mujeres que usan THS se incrementará con la edad.

Se han comunicado otros efectos adversos durante el tratamiento con la asociación de estrógenos y progestágenos sistémicos:

-Alteración de la vesícula biliar.

-Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.

-Probable demencia en mujeres de edad superior a 65 años

4.9. Sobredosis

No se producen efectos adversos tras una sobredosis vaginal. Simplemente hay un aumento en el número de lactobacilli en el ambiente de la vagina. De todos modos, este es el efecto deseado del producto.

Con respecto al estriol, es posible un aumento transitorio en las concentraciones séricas. Los efectos sistémicos generalmente no ocurren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente terapéutico vaginal, anti infeccioso ginecológico y antiséptico

ATC code: G01AX99, G03CD51

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

Mecanismo de acción

BIOBACTRO tiene un mecanismo único de acción dual. El estriol en BIOBACTRO estimula la proliferación y maduración del epitelio vaginal, lo que da lugar a un aumento en la cantidad de glucógeno y en los subproductos de glucógeno en las secreciones vaginales. El glicógeno y los subproductos son una fuente de alimentación para las bacterias de los lactobacilos y el estriol promueve la adhesión del lactobacilo al epitelio vaginal. *Lactobacillus acidophilus* metaboliza el glucógeno y los subproductos a ácido láctico, ayudando a mantener el pH vaginal local en un rango normal (por debajo de 4,5) y crear un ecosistema vaginal saludable.

Lactobacillus es una bacteria que habita naturalmente en una vagina sana. Los lactobacilos son bacterias no patógenas que inhiben la colonización y el crecimiento de microorganismos patógenos en la vagina. Fermentan el glucógeno almacenado en el epitelio vaginal a ácido láctico. El entorno ácido resultante (pH 3.8–4.5) proporciona condiciones desfavorables para la colonización y el crecimiento de microorganismos patógenos y proporciona un medio óptimo para proliferación de los lactobacilos.

Además del ácido láctico, los lactobacilos producen peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, que también inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos.

El estriol es una hormona estrogénica endógena, que se encuentra naturalmente en los seres humanos, y es el principal metabolito del estradiol y la estrona. El estriol no puede ser transformado en estradiol y estrona. El estriol se ha definido como un estrógeno de acción corta, que tiene la menor ocupación del receptor (aproximadamente 10 veces menor que el estradiol) de todos los estrógenos naturales. Los estrógenos actúan a través de la unión con los receptores de estrógenos nucleares, las proteínas de unión al ADN que se encuentran en los tejidos sensibles a los estrógenos y regulando la transcripción de un número limitado de genes. Algunos efectos estrogénicos, los llamados efectos tempranos, pueden observarse después de una sola administración de estriol, mientras que otros los efectos tardíos, se observan sólo con estradiol, que tiene un mayor tiempo de retención en el órgano diana, pero no con estriol.

Efectos farmacodinámicos

El concepto terapéutico de BIOBACTRO es restaurar un epitelio vaginal sano y una flora lactobacilar fisiológica y restablecer los mecanismos naturales de defensa contra la atrofia, mediante el tratamiento local con un comprimido que combina estriol y *Lactobacillus acidophilus*.

El trastorno o deterioro de la flora lactobacilar vaginal puede ocurrir principalmente como resultado de fluctuaciones en los niveles de estrógeno. En un ambiente vaginal no fisiológico, el número de lactobacilos es reducido o nulo, y su función protectora no está asegurada.

El estriol en BIOBACTRO asegura la proliferación y maduración del epitelio vaginal. Un epitelio vaginal proliferado y maduro actúa como barrera física y almacena glucógeno, un sustrato nutricional para lactobacilos. En el caso de trastornos hormonales, comúnmente observados a edad avanzada, el epitelio vaginal se altera y el contenido de glucógeno disminuye. El estriol exógeno, incluso en la baja dosis contenida en BIOBACTRO, mejora la proliferación y maduración del epitelio y proporciona así, las condiciones óptimas para la restauración de la flora lactobacilar vaginal.

BIOBACTRO proporciona *L. acidophilus* para restaurar la flora lactobacilar vaginal a un estado saludable cuando la disbiosis se produce debido a la atrofia, *L. acidophilus* produce sustancias, tales como ácido láctico y peróxido de hidrógeno, inhibiendo el crecimiento de microorganismos patógenos. Además, *L. acidophilus* es capaz de adherirse al epitelio vaginal evitando la colonización por patógenos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

Lactobacillus acidophilus y estriol ejercen sus acciones localmente al interior de la vagina.

La lactosa, utilizada para la fabricación de los comprimidos vaginales, también puede fermentarse a ácido láctico por los lactobacilos. La replicación de los lactobacilos y la re colonización de la vagina por estas bacterias, comienza después de la primera aplicación de BIOBACTRO.

Eficacia clínica

Los estudios clínicos con BIOBACTRO realizados en mujeres post menopáusicas con síntomas de atrofia vaginal han demostrado una mejora significativa de síntomas de índice de maduración vaginal (VMI) y de la flora lactobacilar. En un estudio ciego doble, aleatorizado y controlado con placebos, las mujeres posmenopáusicas fueron tratadas durante 12 días una vez al día con BIOBACTRO (n=44) o placebo (n=43), seguido de un tratamiento de mantenimiento abierto de 12 semanas con BIOBACTRO dos veces por semana (n=87). El VMI aumentó significativamente más con BIOBACTRO (35,2%), en comparación con placebo (9,9%, $p < 0,001$). El porcentaje de mujeres con sequedad vaginal moderada a severa disminuyó significativamente, y el grado lactobacilar mejoró significativamente con BIOBACTRO en comparación con el placebo ($p < 0,001$). La dosis de mantenimiento de 2 comprimidos semanales vaginales BIOBACTRO fue suficiente para mantener la maduración mejorada y prevenir la recaída de la atrofia vaginal sintomática.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado activamente, 48 mujeres posmenopáusicas con vaginitis atrófica fueron tratadas diariamente durante 12 días con BIOBACTRO o con una dosis alta (0,5 mg) de estriol vaginal. Los síntomas, el grado de proliferación epitelial y el pH vaginal mejoraron de manera similar en ambos grupos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tan pronto como el comprimido vaginal entra en contacto con la secreción vaginal, el comprimido comienza a desintegrarse, y el Lactobacillus acidophilus y estriol son liberados. Experimentos in vitro han demostrado que el Lactobacillus acidophilus reanuda su metabolismo y causa una reducción del pH en pocas horas. El efecto estrogénico positivo inducido por el estriol también se inicia rápidamente, y la proliferación y el estado de maduración del epitelio vaginal mejora progresivamente durante el curso del tratamiento (6 – 12 días).

Debido a la baja dosis de estriol (0,03 mg), la aplicación local y la absorción limitada, no ocurre acumulación de estriol y los efectos sistémicos de estrógeno son muy improbables.

Absorción

La absorción de estriol de BIOBACTRO se investigó en mujeres sanas, posmenopáusicas con a epitelios atróficos. Después de una sola aplicación intravaginal de BIOBACTRO, hubo un aumento en la concentración plasmáticas de estriol no conjugado (forma biológicamente activa) por encima del nivel basal, y la concentración máxima de estriol se alcanzó después de 5 horas. Después de 8 horas, la concentración plasmática de estriol no conjugado ya no estaba elevada. Después de 12 días de tratamiento con una dosis única de BIOBACTRO una vez al día, produjo un nivel plasmático máximo de estriol no conjugado que fue significativamente menos pronunciado 2,3 pg/ml (valor de referencia sustraído) y era casi indistinguible del intervalo normal de valores basales. Durante el tratamiento de 12 días, no se observó acumulación de estriol. Las concentraciones plasmáticas observadas después de la aplicación repetida de BIOBACTRO estaban dentro del rango normal del nivel plasmático endógeno, post menopáusico, del estriol no conjugado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

La absorción de estriol de BIOBACTRO se midió en 16 mujeres con inhibidores de la aromatasas no esteroideas con atrofia vaginal grave. Las mujeres aplicaron 1 comprimido vaginal BIOBACTRO diariamente durante 28 días seguido de un tratamiento de mantenimiento de 3 comprimidos semanales durante 8 semanas. Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron al día 1 y al día 28 y los valores basales antes de la dosis al día 56 y al día 84. En comparación con el valor basal, el suero E1 (estrón) y E2 (estradiol) no aumentaron en ninguna mujer, en ningún momento después de la aplicación vaginal. El suero E3 (estriol) aumentó transitoriamente después de la primera aplicación en 15 de 16 mujeres, con una Cmax promedio de 104.5 pg/mL ocurriendo de 2-3 horas después de la administración. Después de 4 semanas, el suero E3 aumentó ligeramente en 8 mujeres con una Cmax promedio de 15,8 pg/mL. No se observó acumulación de estriol en suero.

Distribución:

La distribución de estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen en el cuerpo y generalmente se encuentran en mayor concentración en los órganos diana de la hormona sexual. Los estrógenos circulan en la sangre ligados en gran medida a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

Metabolismo:

Los principales metabolitos de estriol son el 16 α -glucurónido, el 3-glucurónido, el 3-sulfato y el 3-sulfato-16glucurónido, que circulan en la sangre en altas concentraciones; estos conjugados son farmacológicamente inactivos.

Eliminación:

La vida media de eliminación del estriol ha demostrado ser de 9-10 horas. Más del 95% del estriol se elimina a través de la orina, predominantemente en forma de glucurónidos.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Se deben considerar dos aspectos toxicológicos para los fármacos administrados por vía vaginal: tolerancia local y posibilidad de toxicidad sistémica por absorción de los componentes.

Los lactobacilos son los microorganismos predominantes en la vagina humana sana y se consideran no patógenos. Por esta razón, no se espera que la introducción de estas bacterias en la vagina cause irritación local o daño epitelial.

Estriol es una hormona sexual esteroide que se encuentra casi exclusivamente en los seres humanos. En consecuencia, la extrapolación de datos de estudios en animales a seres humanos tienen poco significado. Los resultados de experimentos con animales (ratas wistar) han demostrado que sólo las altas dosis de estriol pueden conducir a una feminización del feto masculino.

Teniendo en cuenta la baja dosis de estriol en BIOBACTRO, no se puede esperar toxicidad aguda crónica.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes: Según lo aprobado en el registro sanitario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BIOBACTRO COMPRIMIDOS VAGINALES

6.2. Incompatibilidades

No aplica

6.3. Duración Según lo aprobado en el registro sanitario

6.4. Precauciones especiales de conservación Según lo aprobado en el registro sanitario

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Según lo aprobado en registro sanitario

Paquetes que contienen X comprimidos vaginales; Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase

6.6. Precauciones especiales de eliminación

BIOBACTRO contiene excipientes que no se disuelven completamente, restos de comprimidos que se encuentra ocasionalmente en la ropa interior. Esto no tiene importancia para la eficacia de BIOBACTRO.

En casos raros de una vagina muy seca, es posible que el comprimido vaginal no se disuelva y sea descargado intacto. Como consecuencia, el tratamiento no es óptimo. Sin embargo, esto no es dañino para la vagina. Para la prevención, el comprimido vaginal puede ser humedecido con una gota de agua antes de ser insertado en una vagina seca.

Los pacientes deben usar toalla sanitaria o toalla higiénica.